

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1940-1941

N° 3

1°) - Contribution à l'étude
de
l'action pharmacodynamique
de la théophylline

2°) - Proposition donnée par la Faculté

THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie (Doctorat d'Etat)

présentée et soutenue le 1941

PAR

Robert JEQUIER

*Ancien Interne en Pharmacie
des Hôpitaux de Paris
Licencié ès-Sciences Naturelles*

JURY

MM. FABRE

Président

HERISSEY

CHARONNAT

Examineurs.

PARIS

Librairie LOUIS ARNETTE

2, rue Casimir - Delavigne

1941

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1940-1941

N° 3

1°) - Contribution à l'étude
de
l'action pharmacodynamique
de la théophylline

2°) - Proposition donnée par la Faculté

THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie (Doctorat d'Etat)

présentée et soutenue le

1941

PAR

Robert JEQUIER

*Ancien Interne en Pharmacie
des Hôpitaux de Paris
Licencié ès-Sciences Naturelles*

JURY	{	MM. FABRE	{	Président
		HERISSEY		Examineurs.
		CHARONNAT		

PARIS

Librairie LOUIS ARNETTE
2, rue Casimir - Delavigne
1941

Personnel de la Faculté de Pharmacie de Paris

ADMINISTRATION

MM. DAMIENS, *Doyen*, O. *, ☼ I.
H. HERISSEY, *Assesseur*, O. *, ☼ I.
H. J. LIONNET, *Secrétaire*, ☼ I.

PROFESSEURS

MM. GORIS, O. *, ☼ I.....	Pharmacie galénique.
DAMIENS, O. *, ☼ I.....	Chimie minérale.
HERISSEY, O. *, ☼ I.....	Chimie biologique.
SOMMELET, *, ☼ I.....	Chimie organique.
N... ..	Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, *, ☼ I.....	Toxicologie.
LAUNOY, O. *, ☼ I.....	Zoologie.
DELABY, *, ☼ I.....	Pharmacie chimique.
PICON, *, ☼ I.....	Physique.
MASCRE, *, ☼ I.....	Histoire naturelle des médicaments simples d'origine végétale.
BACH, *, ☼ I.....	Botanique générale.
N... ..	Chimie analytique.

Doyens honoraires : MM. RADAIS, O. *, ☼ I. — GUERIN, O. *, ☼ I.

Professeurs honoraires :

MM. DELEPINE, O. *, ☼ I. et LEBEAU, O. *, ☼ I., Membres de l'Institut.
P. ERROT, C. *, ☼ I., COUTIERE, O. *, ☼ I., BOUGAULT, O. *, ☼ I., et LUTZ, *, ☼ I.

MAITRES DE CONFERENCES

MM. FLEURY, ☼ I.....	Hydrologie et Hygiène.
BEDEL, *, ☼ I.....	Minéralogie, Législation et Déontologie pharmaceutiques.
REGNIER, ☼ I.....	Bactériologie.
CHARONNAT, ☼ I.....	Chimie et Pharmacie Chimique.
JANOT, ☼ A.....	Pharmacie galénique et Biologie végétale.
VALETTE, ☼ A.....	Histoire naturelle.



CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DOMANGE, ☼ A, trav. prat. de 1 ^{re} an.	Chimie générale et pharmaceutique.
GAUTIER, ☼ A, trav. pratiques de 2 ^e et 3 ^e année	Chimie analytique.
PARIS	Micrographie.
CORRIEZ, ☼ A.....	Physique.
DAVID	Microbiologie.
GUILLOT	Chimie biologique, Bromatologie et Pharmacie chimique.

Bibliothécaire en Chef : M. GARNIER, ☼ A.

Bibliothécaire : M^{lle} LAVAUD, ☼ A.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

MEIS et AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. FABRE

Professeur de Toxicologie à la Faculté de Pharmacie
Pharmacien des Hôpitaux
Membre de l'Académie de Médecine

Qui me fait l'honneur de présider cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. HERISSEY

Professeur de Chimie biologique à la Faculté de Pharmacie
Pharmacien Honoraire des Hôpitaux
Membre de l'Académie de Médecine

A MONSIEUR R. CHARONNAT

Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie
Directeur de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux

Qui ont bien voulu faire partie de mon Jury.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. HAZARD

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Pharmacien des Hôpitaux

*A qui je dois le sujet de cette thèse, qui a su
m'intéresser à la pharmacologie et qui m'a guidé
au cours de ce travail.*

*En témoignage de profonde reconnaissance et de
respectueux dévouement.*

A MONSIEUR L. BOURGEON

Docteur en Pharmacie

*Qui a été mon premier maître en pharmacie et
dont les conseils judicieux m'ont toujours été
précieux.*

En témoignage de sincère gratitude.

INTRODUCTION

Bien qu'elle ne figure à la pharmacopée française que depuis l'édition de 1937, la théophylline n'est pas un médicament nouveau.

Cependant son emploi n'est pas encore très répandu en France, où elle n'a fait l'objet de quelques monographies et travaux originaux que dans ces trois ou quatre dernières années.

De plus, pour remédier à sa faible solubilité dans l'eau, on a adopté de façon à peu près universelle, soit le théophyllinate et acétate de sodium (sel double figurant à la pharmacopée helvétique sous le nom d'acétate de sodium et de théophylline), soit de préférence une combinaison à molécules égales de théophylline et d'éthylènediamine, inscrite d'ailleurs à la pharmacopée des Etats-Unis.

La grande majorité des recherches qui ont été faites jusqu'à ce jour sur la théophylline ont utilisé ce dernier produit.

Or l'éthylènediamine ou les autres amines qui ont été également préconisées comme adjuvant sont loin d'être dénuées de toxicité, en outre elles combinent leur action propre à celle de la théophylline, ce qui n'est pas sans présenter certains inconvénients sérieux, ne serait-ce que leur action hypotensive.

De plus, toutes ces combinaisons : aussi bien celles de la théophylline avec l'éthylènediamine ou une autre amine, que le théophyllinate et acétate de sodium donnent des solutions très alcalines (pH 9 à 10) qui, employées par voie parenté-

rale, peuvent produire des accidents (action nécrosante) au point d'injection.

Il nous a donc paru intéressant, sur la suggestion de notre maître, M. le professeur R. Hazard, et sous sa direction, de reprendre une étude d'ensemble de la théophylline au point de vue pharmacodynamique, étude pour laquelle nous avons utilisé soit la théophylline seule pulvérisée ou en solution aqueuse, soit une solution en présence d'un adjuvant neutre et dépourvu de toute action physiologique.

PLAN DU TRAVAIL

- 1) Historique de l'étude pharmacodynamique de la théophylline et de son emploi en thérapeutique.
- 2) Constitution chimique de la théophylline et des purines voisines. Propriétés physico-chimiques de la théophylline.
- 3) Toxicité. Antidotisme de la théophylline vis-à-vis du gardénal.
- 4) Action sur la respiration.
- 5) Action sur le cœur et les vaisseaux.
- 6) Action sur la glycémie.
- 7) Action sur la chlorémie et la réserve alcaline.
- 8) Action sur le muscle strié.
- 9) Action sur le muscle lisse.
- 10) Action sur la diurèse.

Conclusion.

CHAPITRE PREMIER

Historique de l'étude pharmacodynamique de la théophylline et de son emploi en thérapeutique

Extraite des feuilles de thé en 1888 par Kossel, la théophylline fut presque aussitôt reconnue comme un diurétique plus puissant que la théobromine par Schmiedeberg et Ach.

Mais le prix de revient du produit naturel était trop élevé pour permettre son emploi, de sorte qu'elle ne fut introduite en thérapeutique qu'en 1902, en Allemagne, par Dreser, sous le nom de théocine, après que sa synthèse eut été réalisée par Fischer et Ach, en 1895.

Les différents auteurs qui l'étudient alors cherchent à augmenter sa solubilité dans l'eau; en 1908 Gruter constate sa très grande solubilité en présence de diverses amines et en particulier l'éthylènediamine.

Alors que la théophylline n'avait guère été utilisée jusqu'à ce moment que comme diurétique, dès cette même année, Dessauer montre l'action de la théophylline-éthylènediamine sur la circulation coronaire.

Puis de nombreux travaux paraissent, d'ailleurs à peu près exclusivement à l'étranger; leurs auteurs utilisent presque tous la théophylline-éthylènediamine, quelques-uns la théophylline-acétate de sodium.

Les uns reprennent l'étude de l'action diurétique de cette purine et cherchent à élucider le mécanisme de cette action; les autres étudient son action vaso-dilatatrice, quelques-uns son action cardiaque et son action respiratoire.

Nous ne citerons pas ici leurs résultats, car nous les retrouverons au cours de notre travail.

Parallèlement son étude clinique se développe, notamment en Allemagne, en Autriche et aux Etats-Unis, au fur et à mesure que son emploi en thérapeutique se précise.

A l'heure actuelle, on l'utilise non seulement comme diurétique, seule, ou associée aux diurétiques mercuriels, mais encore en thérapeutique cardiovasculaire dans les coronarites, les thromboses coronariennes aiguës, les infarctus myocardiques et certaines insuffisances ventriculaires gauches.

Dans tous ces cas, on fait appel à l'ensemble de ses propriétés et on l'associe parfois à la digitaline ou à l'ouabaïne.

Enfin plusieurs travaux font état de son action dans certaines dyspnées toxiques.

La théophylline se trouve inscrite aux pharmacopées allemande, argentine, brésilienne, danoise, nord-américaine, helvétique, hongroise, japonaise, mexicaine et yougoslave; enfin, comme nous l'avons signalé dans notre introduction, elle figure à la pharmacopée française depuis 1937.

Notons ici qu'il nous paraît regrettable que le Codex ne donne pas de doses maxima pour ce médicament comme l'ont fait d'autres pharmacopées qui ont adopté les doses maxima de 0,50 gr., 1,50 gr., celle des Etats-Unis indiquant une dose usuelle de 0,25 gr.

C'est également seulement depuis 1937 qu'elle a fait l'objet en France de quelques travaux originaux, revues et thèses, que nous citerons également au cours de notre étude.

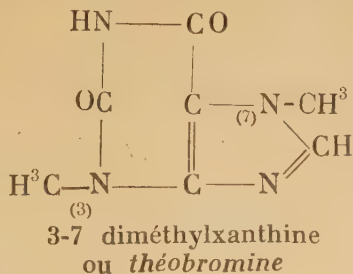
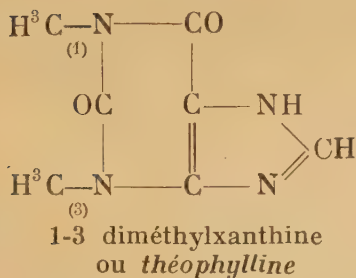
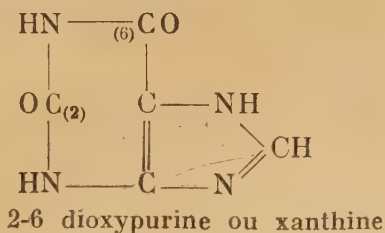
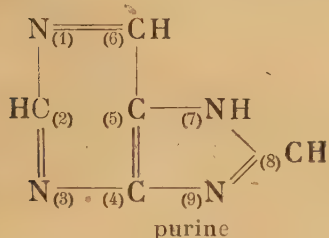
CHAPITRE II

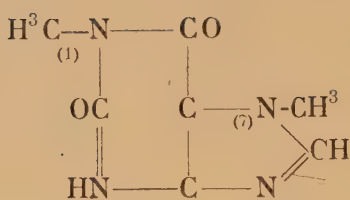
Constitution chimique de la théophylline et des purines voisines

Propriétés physico-chimiques de la théophylline

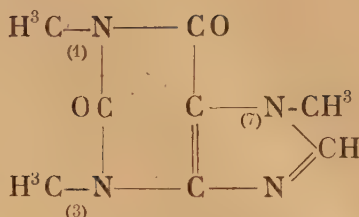
Rappelons que la théophylline est la 1-3 diméthyl-2-6 dioxypurine ou 1-3 diméthylxanthine, qu'elle est l'isomère de la théobromine (ou 3-7 diméthylxanthine) et l'homologue inférieur de la caféine (ou 1-3-7 triméthylxanthine).

Voici d'ailleurs le tableau de ces différents corps, ainsi que de la purine, de la xanthine, et de la paraxanthine, cette dernière étant le second isomère de la théophylline puisque c'est la 1-7 diméthylxanthine.





1-7 diméthylxanthine
ou *paraxanthine*



1-3-7 triméthylxanthine
ou *caféine*

La théophylline cristallise avec une molécule d'eau et se présente sous forme de cristaux incolores ou d'une poudre blanche, cristalline, inodore. Point de fusion 261 à 265°.

Sa solubilité dans l'eau froide est d'environ 1 p. 200.

Rappelons qu'elle se rapproche en cela beaucoup plus de la caféine que de la théobromine dont les solubilités dans l'eau sont respectivement de 1 p. 100 et de 1 p. 3.000 environ.

Elle se dissout dans les liqueurs alcalines, en se comportant comme un acide faible monobasique, propriété qu'elle partage avec les autres purines.

Dans nos expériences, nous avons utilisé comme solution dans l'eau :

1° soit une solution à 1 p. 250 dans l'eau distillée, rendue isotonique par addition de 8 pour 1.000 de chlorure de sodium ;

2° soit des solutions à 1, 2, quelquefois 5 p. 100 en présence d'anisate de sodium, respectivement à 3, 6 ou 15 p. 100.

Ces solutions sont parfaitement neutres, de pH 7, et parfaitement stables à l'air et à la lumière.

Afin de ne pas nous répéter inutilement, chaque fois que nous parlerons dans les chapitres suivants de solutions à 1 p. 250, 1 p. 100, 2 p. 100 ou 5 p. 100, il s'agira des solutions que nous venons d'indiquer.

CHAPITRE III

Toxicité

On sait qu'un médicament est d'autant plus intéressant, plus facile à manier que la dose thérapeutique est plus éloignée de la dose mortelle. On voit donc tout l'intérêt qui s'attache à la détermination de la toxicité.

Avant d'aborder le chapitre de nos recherches personnelles concernant la toxicité de la théophylline, nous tenons à préciser que nous avons considéré :

d'une part la dose minima mortelle dont R. Fabre [27] rappelle dans son cours la définition, « la plus petite quantité qui, pour un poison donné, est juste suffisante pour tuer tous les animaux d'une même espèce » ;

d'autre part, « la dose léthale 50 » ou D. L. 50 de Trévan, qui amène la mort de 50 % des animaux en expérience.

La toxicité d'une substance varie selon la voie d'administration et l'espèce animale considérées, et même, pour une même espèce animale, d'un individu à l'autre comme le souligne L. Launoy [65]. Aussi serait-il du plus grand intérêt de faire porter les expériences sur un très grand nombre d'animaux. On peut cependant utiliser différentes formules qui permettent de calculer la D. L. 50 avec une approximation satisfaisante, même si l'on n'a pu sacrifier beaucoup d'animaux, comme l'indiquent J. Régnier et ses élèves [89-90]

Toutefois, même dans ce cas, il serait bon de ne pas utiliser un nombre d'animaux inférieur à 10 par dose. Nous

n'avons malheureusement pu nous conformer à cette règle, ne disposant pas d'un nombre d'animaux suffisant. Nous avons pensé qu'il était néanmoins intéressant de calculer, pour les essais que nous avons faits, la D. L. 50 par la méthode de Dragstedt et Lang et par celle de Kaerber et Behrens, qui nous ont donné des résultats concordants.

Voici, brièvement résumé, en quoi consistent ces deux méthodes, d'après J. Régnier [89-90] :

1. - La méthode de Dragstedt et Lang est basée sur les considérations suivantes : tout animal ayant survécu à une dose donnée, peut être considéré comme ayant survécu à toutes les doses inférieures à celle-ci, et tout animal ayant succombé à une dose donnée peut être considéré comme ayant succombé à toutes les doses plus fortes. On peut donc totaliser, pour chaque dose, le nombre de morts et de survies observées. On obtient ainsi une valeur approchée de la D.L. 50 en lisant la dose pour laquelle il y a, au total, à peu près autant de morts que de survies.

2. - Quant à la méthode de Kaerber et Behrens, elle applique la formule suivante :

$$D. L. 50 = df - \frac{\Sigma (a \times b)}{m}$$

où df = dose minima toujours mortelle

a = moyenne de la somme des morts à deux doses successives

b = différence entre deux doses successives

m = nombre d'animaux utilisés par dose, ou moyenne de ce nombre, si le nombre d'animaux par dose n'est pas constant.

On obtient ainsi une moyenne arithmétique qui nous donne la D. L. 50.

Nous n'avons trouvé que trois indications concernant la toxicité de la théophylline : la première fournie par Pouchet [86] qui indique comme dose minima mortelle 0,10 gr. par kilo par la voie intraveineuse chez le chien, et 0,20 gr. par

kilo par la voie intrapéritonéale chez le cobaye ; la seconde fournie par A. Oswald [82] qui donne comme dose minima létale pour le chat et le chien : 0,10 gr. par kilo *per os* ; et enfin la troisième fournie par Bliss, Richard et Morrison [10] qui trouvent comme dose mortelle 0,075 gr. par kilo pour le rat, également par voie buccale, mais en administrant la théophylline à raison de trois fois par jour pendant quatre jours.

Aussi nous a-t-il paru intéressant de déterminer :

- d'une part la toxicité de la théophylline seule *per os* ;
- d'autre part la toxicité par voie parentérale de sa solution aqueuse.

Nous avons opéré sur la grenouille, le rat et le cobaye, et nous allons préciser d'abord les conditions expérimentales dans lesquelles nous nous sommes placés, puis nous donnerons le résumé des symptômes les plus frappants de l'intoxication pour terminer par l'exposé des résultats obtenus et leur interprétation (1).

1.) GRENOUILLE.

1. - CONDITIONS EXPÉRIMENTALES.

Nous n'avons pas cherché à faire une étude précise de la toxicité chez la grenouille, mais, ayant étudié les variations de la chronaxie chez cet animal sous l'action de la théophylline, il nous a paru intéressant de noter les phases de l'intoxication générale : pour cela nous avons procédé à l'injection sous-cutanée, à travers le plancher buccal, de doses variables de purine en solution à 1 p. 100 pour les doses les plus fortes et à 1 p. 500 pour les doses moindres.

(1) Ne pouvant disposer que d'un très petit nombre d'animaux par dose, nous nous sommes assurés, lorsque tous les animaux en expérience succombaient pour une dose, que cette dose était vraisemblablement la dose minima mortelle, en observant si la dose ou les deux doses immédiatement supérieures produisaient également une mortalité de 100 pour 100.

2. - COMPORTEMENT GÉNÉRAL.

Pour des doses assez faibles (jusqu'à 0,002 et 0,003 gr. en tout chez un animal de 20 gr. environ) nous observons une phase d'excitation passagère puis quelques troubles de la motricité avec fatigabilité musculaire rapide; de plus, si on retourne l'animal sur le dos, il devient incapable de reprendre sa position normale.

Si l'animal survit, ces symptômes disparaissent graduellement, et il paraît redevenu normal une heure déjà après l'injection, sinon la mort survient au bout de quatre heures environ au minimum.

Pour des doses plus fortes — 0,005 gr. et 0,01 gr. en tout — après une phase d'excitation peu marquée, apparaissent, 5 à 10 minutes après l'injection, des phénomènes d'incoordination motrice, puis une contracture musculaire intéressant d'abord les pattes antérieures; enfin nous voyons s'établir la rigidité musculaire des pattes postérieures allongées et des pattes antérieures dans la position d'embrasement que prend la grenouille mâle lors de l'accouplement.

La mort est survenue au bout de 3/4 d'heure à une heure, après l'injection, sauf pour l'un des animaux qui a résisté 3 heures.

3. - RÉSULTATS OBTENUS.

TOXICITÉ DE LA THÉOPHYLLINE CHEZ LA GRENOUILLE PAR INJECTION SOUS-CUTANÉE D'UNE SOLUTION A 1 P. 100 OU A 1 P. 500

DOSE INJECTÉE EN TOUT	NOMBRE D'ANIMAUX		
	UTILISÉS	MORTS	SURVIVANTS
0,001 gr.	4		4
0,0015 gr.	4		4
0,002 gr.	4	1	3
0,003 gr.	4	2	2
0,005 gr.	4	4	
0,01 gr.	4	4	

La dose minima mortelle, pour la grenouille, après injection sous-cutanée, s'établit donc à *0,005 gr. environ* pour un animal de poids moyen. Nous n'avons pas calculé la D. L. 50 étant donné l'imprécision de notre expérience sur la grenouille.

II.) RAT.

1. - CONDITIONS EXPÉRIMENTALES.

Nous avons opéré sur le rat blanc, en utilisant toujours la même race, et nous avons fait l'étude de la toxicité uniquement après injection par voie intra-péritonéale d'une solution de théophylline à 1 p. 100, en nous conformant aux précautions indiquées par L. Launoy [65].

Cette voie est à peu près comparable, pour la rapidité d'absorption, à la voie veineuse et plus pratique sur un petit animal.

2. - COMPORTEMENT GÉNÉRAL.

Pour les doses ne dépassant pas 0,05 gr. par kilo, le seul symptôme d'intoxication est une tachypnée passagère, quelques minutes après l'injection, et encore est-elle de caractère inconstant.

Pour la dose de 0,075 gr. par kilo, la mort est survenue dans un cas 1 h. 45 après l'injection : l'animal avait présenté de la tachypnée presque immédiatement, puis, 30 minutes environ après l'injection, il s'est affalé dans un coin de la cage, sans autre symptôme.

Les autres animaux ont présenté seulement de la tachypnée et ont survécu.

Pour la dose de 0,10 gr. par kilo, tous les animaux ont survécu, mais nous avons observé des symptômes plus accusés d'intoxication : tachypnée inconstante, mais hyperexcitabilité réflexe, et tous les animaux ont pris, à peu près immédiatement après l'injection, une position que nous ne pouvons mieux définir qu'en l'appelant : « position de kan-

gourou » dressés sur leurs pattes postérieures, et paraissant très combattifs; puis 30 minutes après environ, deux d'entre eux sont sur le flanc et paraissent très mal, mais cet état ne dure pas très longtemps et au bout de quelques heures tous paraissent redevenus normaux.

Pour des doses supérieures, le tableau est plus dramatique: 15 à 20 minutes après l'injection, se produisent des crises avec soubresauts, mouvements cloniques et cris; entre ces crises il y a des périodes de rémission; puis l'animal présente des soubresauts convulsifs et souvent un redressement et une rigidité de la queue analogue au « phénomène de Straub » dû à la morphine.

Lorsque l'animal survit, son agitation se calme graduellement, sinon il tombe sur le flanc et la mort survient au bout d'un temps variable mais qui pour les plus fortes doses est de l'ordre de 15 minutes seulement après l'injection.

3. - RÉSULTATS OBTENUS.

TOXICITÉ DE LA THÉOPHYLLINE CHEZ LE RAT BLANC
PAR INJECTION INTRA-PÉRITONÉALE D'UNE SOLUTION A 1 %

DOSE EN GR. PAR KG. D'ANIMAL	NOMBRE D'ANIMAUX			CALCUL D'APRÈS DRAGSTEDT & LANG	
	UTILISÉS	MORTS	SURVIVANTS	MORTS	SURVIES
0,025	4		4		
0,05	4		4		15
0,075	4	1	3	1	11
0,10	4		4	1	8
0,125	4	2	2	3	4
0,15	4	4		7	2
0,175	4	4		11	2
0,20	8	6	2	17	2
0,225	4	4		21	
0,25	4	4			
0,275	4	4			
0,30	4	4			

Ayant observé une mortalité de 4 animaux sur 4 aux deux doses successives de 0,15 gr. et 0,175 gr. par kilo, puis 1 sur-

vivant sur 4 pour la dose de 0,20 gr. par kilo, nous nous sommes assurés que les doses supérieures à 0,225 gr. par kilo tuaient bien tous les animaux en expérience et avons donc pris cette dose de 0,225 gr. par kilo comme dose minima mortelle pour le calcul de la D. L. 50 par la méthode de Dragstedt et Lang.

D'après ce calcul, la D.L. 50 est très voisine de 0,125 gr. par kilo.

Si nous calculons maintenant la D.L. 50 au moyen de la formule de Kaerber et Behrens, nous trouvons ce qui suit :

dose minima toujours mortelle : $df = 0,225$ gr. par kilo;

différence entre deux doses successives : $b = 0,025$ gr.

nombre moyen d'animaux utilisés par groupe : $m = 4,5$.

es en gr. par kg. d'animal.....	0.05	0.075	0.10	0.125	0.15	0.175	0.20	0.225
mbre d'animaux uti- lisés.....	4	4	4	4	4	4	8	4
orts.....	0	1	0	2	4	4	6	4
oyenne de la Σ des morts à deux doses successives a.....		0.5	0.5	1	3	4	5	5
$\times b =$	0.0125	0.0125	0.025	0.075	0.10	0.125	0.125	
$(a \times b) = \dots 0.475$								

$$D.L. 50 = df - \frac{\Sigma (a \times b)}{m} = 0,225 - \frac{0,475}{4,5} = 0,12 \text{ gr. par kilo.}$$

Nous retrouvons donc un chiffre très voisin de celui que nous donne la méthode de Dragstedt et Lang.

III.) COBAYE.

1. - CONDITIONS EXPÉRIMENTALES.

a) Nous avons déterminé la toxicité par voie buccale de la théophylline en la comparant à celle de la théobromine dans les mêmes conditions. La théophylline pulvérisée — ou la théobromine — mise en suspension dans un peu de sirop de gomme, est administrée sans difficulté à l'animal au moyen d'une pipette à ouverture assez large.

b) Nous avons également déterminé la toxicité de la théophylline après injection intra-péritonéale d'une solution à 2 pour 100.

Nous avons, autant que possible, utilisé des animaux pesant environ 500 grammes.

2. - COMPORTEMENT GÉNÉRAL.

a) Après absorption de la théophylline par voie buccale l'animal a présenté dans un cas seulement, le surlendemain, des tremblements, de l'hyperexcitabilité réflexe et des crises tonico-cloniques. Aucun des autres animaux n'a présenté de symptômes bien caractéristiques, ou du moins nous n'avons pas pu en observer, car les expériences étant faites au début de l'après-midi, les animaux sont morts au plus tôt dans la nuit suivante ; celui dont nous décrivons l'intoxication est mort seulement le surlendemain à la fin de la matinée.

L'intoxication par la théobromine a provoqué des frissons et de l'hypothermie (l'un des animaux présentait une température inférieure à 35°) et dans un cas une hémorragie gastro-intestinale. Pas d'hyperexcitabilité réflexe.

b) Après injection intra-péritonéale :

— pas de symptômes d'intoxication jusqu'à 0,075 gr. par kilo;

— à 0,10 gr. par kilo on observe chez quelques animaux, au bout de 20 minutes environ, une hyperexcitabilité réflexe légère, mais l'animal est calme;

— à 0,125 gr. par kilo, outre l'hyperexcitabilité réflexe plus accentuée, l'animal ne tient pas en place, et ceci une demi-heure environ après l'injection. Parfois même, soubresauts et secousses cloniques : cette période dure environ une heure puis tout rentre dans l'ordre.

Pour des doses supérieures, la mort, quand elle survient, est le plus souvent assez rapide : de 30 minutes à 1 h. 30 après l'injection ; on observe environ 15 à 20 minutes après l'injection de l'hyperpnée et de l'hyperexcitabilité réflexe bientôt suivie de secousses cloniques violentes ; parfois l'ani-

mal, sur le flanc, est en opisthotonos ou présente des tremblements convulsifs.

La mort survient par arrêt du cœur.

3. - RÉSULTATS OBTENUS.

A. - Toxicité comparée, par voie buccale, de la théophylline et de la théobromine.

TOXICITÉ COMPARÉE, CHEZ LE COBAYE,
DE LA THÉOPHYLLINE ET DE LA THÉOBROMINE,
ADMINISTRÉES PAR VOIE BUCCALE

Dose en gr. par kg. d'animal	Nombre d'animaux			Calcul d'après Dragstedt et Lang	
	utilisés	morts	survivants	morts	survivants
0,20	4	0	4	0	7
0,25	4	1	3	1	3
0,30	4	4	0	5	0
0,35	4	4	0		

THEOBROMINE

0,40	4	0	4	0	12
0,45	4	1	3	1	8
0,50	4	3	1	4	5
0,55	4	4	0	8	4
0,60	4	2	2	10	4
0,65	4	2	2	12	2
0,70	4	4	0	16	0
0,75	4	4	0		

On voit, d'après ce tableau, que nous avons trouvé une dose minima mortelle de :

0,30 gr. par kilo pour la théophylline, et de

0,70 gr. par kilo pour la théobromine

et que, calculée selon la méthode de Dragstedt et Lang, la D.L. 50 est comprise entre

0,25 gr. et 0,30 gr. par kilo pour la théophylline, et entre

0,50 gr. et 0,55 gr. par kilo pour la théobromine.

Le calcul, par la formule de Kaerber et Behrens, nous donne :

a) pour la théophylline :

$$df = 0,30$$

$$b = 0,05$$

$$\Sigma a = 3 \text{ donc}$$

$$\Sigma (a \times b) = 0,15$$

$$m = 4$$

$$\begin{aligned} \text{d'où D.L. 50} &= df - \frac{\Sigma (a \times b)}{m} = 0,30 - \frac{0,15}{4} \\ &= 0,30 - 0,0375 = 0,2625 \text{ gr. par kilo} \end{aligned}$$

b) pour la théobromine :

$$df = 0,70$$

$$b = 0,05$$

$$\Sigma a = 14 \text{ donc}$$

$$\Sigma (a \times b) = 0,70$$

$$m = 4$$

$$\begin{aligned} \text{d'où D.L. 50} &= 0,70 - \frac{0,70}{4} = 0,70 - 0,175 \\ &= 0,525 \text{ gr. par kilo} \end{aligned}$$

chiffres voisins de ceux donnés par la méthode de Dragstedt et Lang.

Si nous faisons le rapport des toxicités de la théophylline et de la théobromine pour le cobaye et par voie buccale, nous constatons, en comparant les D.L. 50, que la théophylline a une toxicité exactement deux fois plus grande : $\frac{0,525}{0,2625} = 2$ que la théobromine.

Quant à la caféine, nous n'avons pu disposer d'animaux pour déterminer sa toxicité *per os*. Livon [68] donne le chiffre de 0,45 gr. par kilo et Sollmann [97] indique 0,15 gr. par kilo chez l'animal sans préciser à quelle espèce s'applique ce chiffre.

Il ne nous est donc pas possible, étant donné l'imprécision des renseignements dont nous disposons, d'établir une comparaison entre la caféine et les deux autres purines.

B. - Toxicité par voie intra-péritonéale.

TOXICITÉ DE LA THÉOPHYLLINE, CHEZ LE COBAYE,
PAR INJECTION INTRA-PÉRITONÉALE D'UNE SOLUTION A 2 P. 100

Dose en gr. par kg. d'animal	Nombre d'animaux			Calcul d'après Dragstedt et Lang	
	utilisés	morts	survivants	morts	survivants
0,05 (1)	12	0	12	0	34
0,075 (1)	12	2	10	2	22
0,10	4	1	3	3	12
0,125	4	1	3	4	9
0,15	12	6	6	10	6
0,175	12	12	0	22	0
0,20	4	4	0		

(1) Aux deux premières doses, 4 animaux par dose ont reçu en injection une solution de théophylline à 1 p. 100 seulement.

La dose minima mortelle est donc, d'après ces expériences, de 0,175 gr. par kilo et la D.L. 50 est comprise entre 0,125 et 0,150 gr. par kilo.

Si nous employons la formule de Kaerber et Behrens, nous trouvons :

$$df = 0,175$$

$$b = 0,025$$

$$\Sigma a = 16 \text{ donc}$$

$$\Sigma (a \times b) = 0,40$$

$$m = 9,33$$

$$\begin{aligned} \text{d'où D.L. 50} &= 0,175 - \frac{0,40}{9,33} = 0,175 - 0,043 \\ &= 0,132 \text{ gr. par kilo} \end{aligned}$$

La théophylline se montrerait donc plus toxique que la caféine par cette voie d'introduction, puisque la dose minima mortelle de caféine serait de 0,20 à 0,25 gr. par kilo selon Mercier [71], alors que celle de théophylline est de 0,175 gr.

Cependant nous ne voulons pas en tirer de conclusion formelle, les expériences de Mercier ayant porté sur 4 animaux seulement et ne pouvant être considérées comme une détermination précise de la toxicité telle qu'on la conçoit à l'heure actuelle.

Quant à la théobromine, nous n'avons pu trouver aucun auteur qui indique sa toxicité par voie intra-péritonéale et ne disposions pas nous-même d'animaux pour la déterminer.

Enfin il nous a paru intéressant d'entreprendre une expérience qui a porté sur l'étude de la toxicité de doses faibles et répétées de théophylline sur le cobaye.

1. - CONDITIONS EXPÉRIMENTALES.

Nous avons suivi la courbe de poids d'animaux adultes pendant quelques jours, en les nourrissant normalement, pour nous assurer qu'ils étaient tous en bonne santé.

Puis, deux d'entre eux étant pris comme témoins, nous avons répété tous les jours ou tous les deux jours, sur deux lots de deux animaux, l'injection intra-péritonéale respectivement de 0,01 et 0,02 gr. par kilo de théophylline en solution à 1 pour 100.

Nous avons noté en même temps, chaque jour, le poids de tous les animaux et avons continué de le noter une huitaine de jours encore après la dernière injection.

2. - RÉSULTATS OBTENUS.

Nous avons obtenu des courbes de poids identiques à celles des témoins. Nous donnons ici les courbes de poids (figures 1, 2 et 3).

Après quoi nous avons sacrifié les animaux et avons pratiqué leur autopsie: ils ne présentaient macroscopiquement aucune lésion, ni du foie, ni des reins en particulier.

De plus, M. le professeur H. Bénard, que nous tenons à remercier ici de son extrême obligeance, a bien voulu examiner des coupes de l'un des reins prélevé sur chaque animal;

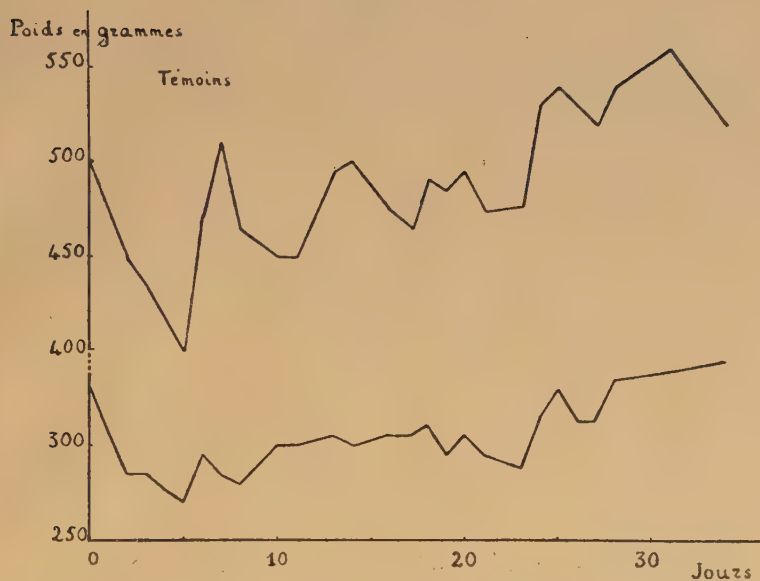


Fig. 1. — TOXICITÉ DE DOSES FAIBLES ET RÉPÉTÉES DE THÉOPHYLLINE
CHEZ LE COBAYE

1. Courbe de poids des animaux témoins

En abscisses, les jours.

En ordonnées, le poids des animaux, en grammes.

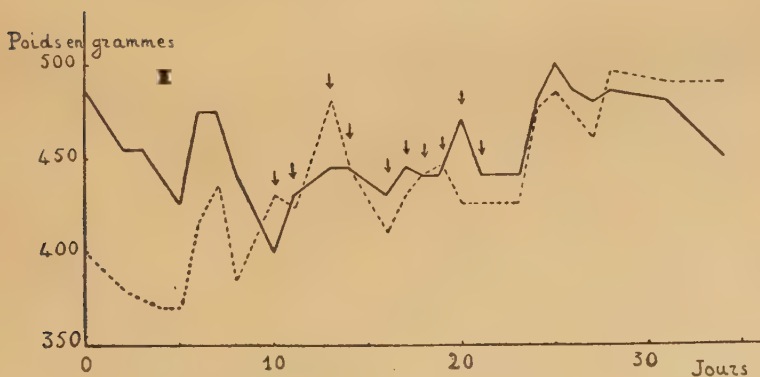


Fig. 2. — TOXICITÉ DE DOSES FAIBLES ET RÉPÉTÉES DE THÉOPHYLLINE
CHEZ LE COBAYE

2. Courbe de poids des animaux ayant reçu des doses répétées de
0,01 gr. par kg.

En abscisses, les jours.

En ordonnées, le poids des animaux, en grammes.

En ↓ injection intra-péritonéale de 0,01 gr. par kg. de théophylline
à chaque animal.

il n'a trouvé aucune altération ni des glomérules, ni du tissu conjonctif, et a constaté un aspect des tubes comparable à celui des témoins.

CONCLUSION. — La théophylline présente une innocuité certaine, chez le cobaye, à doses relativement considérables, répétées, comme le montrent et la courbe de poids des animaux, et l'examen microscopique du rein.

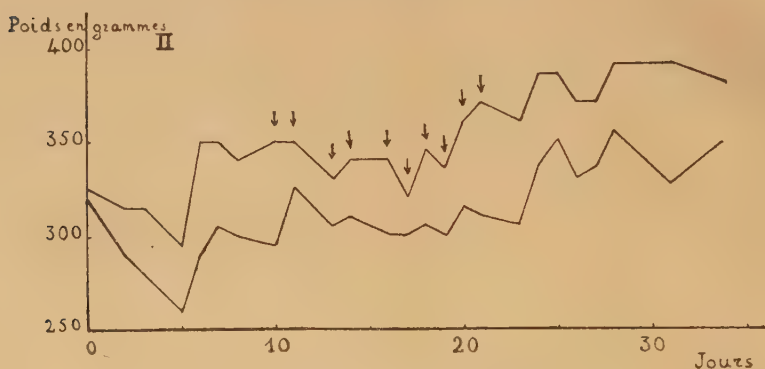


Fig. 3. — TOXICITÉ DE DOSES FAIBLES ET RÉPÉTÉES DE THÉOPHYLLINE CHEZ LE COBAYE

3. Courbe de poids des animaux ayant reçu des doses répétées de 0,02 gr. par kg.

En abscisses, les jours.

En ordonnées, le poids des animaux, en grammes.

En ↓ injection intrapéritonéale de 0,02 gr. par kg. de théophylline à chaque animal.

ANTIDOTISME DE LA THEOPHYLLINE VIS-A-VIS DU GARDENAL

Les propriétés de la théophylline : excitant du système nerveux central, analeptique respiratoire, tonicardiaque et diurétique, permettaient de penser que cette purine pouvait être un antidote précieux de l'intoxication par les barbituriques, et plus maniable que la strychnine.

Du reste, certains auteurs n'ont pas hésité à l'employer déjà en clinique à cet usage comme le signalent F. Joly [55] et R. Lévent [67].

Nous avons voulu vérifier le bien-fondé de cet emploi en nous plaçant dans des conditions expérimentales extrêmement rigoureuses, et nous allons relater ici rapidement nos expériences.

Bien qu'il ne s'agisse plus de la toxicité de la théophylline, nous rattachons cependant ce paragraphe au chapitre de la toxicité, puisque nos expériences sont ici encore essentiellement des expériences de toxicité.

Nous avons choisi comme barbiturique l'acide phényléthyl-barbiturique ou gardénal sous forme de combinaison sodique injectable en solution à 2 ou 4 p. 100, comme voie d'introduction la voie intra-péritonéale, et nous avons utilisé comme animal le cobaye.

Ne connaissant pas exactement la toxicité du gardénal sodique chez le cobaye par cette voie, nous avons, dans une expérience préliminaire, déterminé la toxicité de ce corps.

Voici les résultats obtenus :

TOXICITÉ DU GARDÉNAL SODIQUE EN INJECTION INTRA-PÉRITONÉALE
CHEZ LE COBAYE

Dose en gr. par kg. d'animal	Nombre d'animaux			Calcul d'après Dragstedt et Lang	
	utilisés	morts	survivants	Morts	Survies
0,05	4	0	4	0	9
0,075	4	1	3	1	5
0,10	8	7	1	8	2
0,125	4	3	1	11	1
0,15	4	4	0	15	0
0,175	4	4	0		

D'après ce tableau, on voit que la *dose minima mortelle* est de 0,15 gr. par kilo et que la D.L. 50 calculée selon la méthode de Dragstedt et Lang se trouve comprise entre 0,075 et 0,10 gr. par kilo.

Le calcul, par la formule de Kaerber et Behrens, que nous ne développerons pas, nous donne 0,082 gr. par kilo.

Ajoutons que, pour la dose de 0,15 gr. par kilo, l'animal s'endort rapidement : entre 5 et 20 minutes après l'injection,

sa respiration se ralentit, et la mort survient parfois très vite : 15 minutes seulement après l'injection, ou ne se produit qu'au bout d'une heure environ.

Nous avons donc pris cette dose de 0,15 gr. par kilo, dose minima mortelle, pour nos expériences d'antidotisme.

Nous injectons le gardénal, puis, une ou deux minutes après que le sommeil s'est établi, une solution aqueuse de théophylline à 2 p. 100, également par voie péritonéale, et à doses variables suivant les cas : très rapidement nous observons une accélération nette du rythme respiratoire, qui, ralenti sous l'influence du gardénal, reprend sensiblement sa valeur normale et il se produit même, dans quelques cas, un réveil passager de l'animal ; sans jamais avoir observé de survie, nous avons pu constater que la mort était nettement retardée, dans plusieurs cas.

Nous allons citer l'expérience la plus typique à cet égard :

Animal pesant 615 gr.

0h : Injection intra-péritonéale de 0,15 gr. par kg. de gardénal.

3' : Rythme respiratoire R = 80 (1).

20' : R = 80.

28' : L'animal dort.

30' : Injection intra-péritonéale de 0,10 gr. par kg. de théophylline.

31' : R = 100.

32' : Animal réveillé ; essaie de marcher.

40' : R = 100, mais l'amplitude de la respiration a diminué. L'animal est toujours réveillé.

53' : L'animal se rendort. R = 100. Aucune hyperexcitabilité réflexe.

58' : Nouvelle injection intra-péritonéale de 0,05 gr. par kg. de théophylline. La respiration reprend immédiatement une amplitude plus considérable. R = 108.

1 h. 03 : R = 92.

1 h. 25 : R = 92.

1 h. 30 : Hyperexcitabilité réflexe extrême, se traduisant par des secousses toniques.

2 h. 30 : R = 72. Dort, en présentant des secousses musculaires spontanées.

(1) Le rythme respiratoire normal du cobaye est, en moyenne, de 105 par minute.

2 h. 35 : Nous réchauffons l'animal.

2 h. 40 : R = 60.

2 h. 45 : R = 55. Secousses musculaires toujours violentes et fréquentes.

3 h. 30 : R = 54.

4 h. 50 : R = 56.

5 h. 45 : R = 42.

5 h. 55 : Nouvelle injection intra-péritonéale de 0,05 gr. par kg. de théophylline.

6 h. » : R = 42.

L'expérience ayant commencé à 18 heures, nous abandonnons l'observation à 24 heures et trouvons l'animal mort le lendemain matin.

Nous avons fait ainsi 9 expériences :

dans 5 cas, la mort est survenue aussi rapidement qu'après gardénal seul ;

dans 4 cas, la mort est survenue seulement au bout d'un temps variant entre 2 heures et plus de 6 heures, l'animal ayant reçu des doses totales de théophylline allant de 0,20 à 0,40 gr. par kilo en une ou en plusieurs fois.

La mort paraît due soit à un arrêt de la respiration, produit par le gardénal, soit à une intoxication par la théophylline, qui se manifeste par des secousses tonico-cloniques plus ou moins violentes : on retrouve là un fait général, celui du danger de l'antidotisme qui additionne souvent les effets toxiques des corps à action antagoniste.

Nous avons alors voulu voir si la théophylline protégeait un animal de l'intoxication ultérieure par le gardénal ; pour cela nous lui avons injecté 0,10 gr. par kilo de théophylline 5 minutes avant l'injection de gardénal : la respiration s'est ralentie plus tardivement, et le sommeil s'est établi avec un léger retard, mais malgré l'injection ultérieure d'une nouvelle dose de 0,20 gr. par kilo de théophylline, la mort est survenue au bout de 2 h. 45.

Enfin nous avons voulu contrôler si la strychnine nous permettait d'obtenir la survie de l'animal, après l'injection de cette même dose de gardénal : l'animal a succombé mais 53 heures seulement après l'injection de gardénal, les quan-

tités de sulfate de strychnine injectées étant respectivement de :

0,020 gr. par kilo pendant les premières 24 heures;

0,004 gr. par kilo pendant les secondes 24 heures.

Périodes d'hyperexcitabilité réflexe pendant les premières 24 heures, et tremblements convulsifs continuels ensuite.

En résumé, si nous n'avons pas obtenu avec la théophylline chez l'animal intoxiqué par le gardénal, une survie, même temporaire et comparable à celle que nous a donnée la strychnine, nous avons cependant pu observer que la mort est survenue, dans 4 cas sur 9 plus tardivement qu'après l'injection de gardénal seul. Cet insuccès relatif paraît dû au fait que les doses de théophylline nécessaires pour combattre l'intoxication par les barbituriques sont elles-mêmes toxiques, alors que l'animal semble supporter facilement dans les mêmes conditions des doses considérables de strychnine, qui seraient mortelles pour un sujet normal.

Il y aurait intérêt du reste à reprendre ces expériences en injectant des doses plus fractionnées et plus faibles de théophylline d'une part et en recherchant d'autre part si la théophylline ne produit pas une diminution notable du pourcentage de mortalité, chez des animaux qui ont reçu la D.L. 50 de gardénal.

CHAPITRE IV

Action sur la respiration

Nous avons pu voir, au cours du chapitre précédent, que, parmi les symptômes d'intoxication que produit la théophylline, il en est qui relèvent nettement d'une action excitante sur le système nerveux central.

Nous avons noté en outre, dans les expériences d'antidotisme vis-à-vis du gardénal, une accélération très nette, après injection de théophylline, du rythme respiratoire qui avait été considérablement ralenti sous l'influence du gardénal.

Différents auteurs, notamment J. Van Heerswynghels [105], Guggenheimer [40], Vogl [106], O.-A. Marais et J. Mc. Michaël [69], J. Facquet [28] ont constaté une action excitante sur la respiration pour la théophylline-éthylènediamine soit expérimentalement, soit en clinique, où elle a été utilisée pour combattre la dyspnée de Cheyne-Stokes. A. Iagnov, dans un travail récent [53] a observé une action analogue pour la théophylline-diéthanolamine.

Par contre, la théophylline pure passe pour avoir une action respiratoire plus faible que sa combinaison avec l'éthylènediamine (J. Facquet [28]) ou même nulle (O.-A. Marais et L. Mc Michaël [69], Heim de Balsac [51]) chez l'homme dans les cas de Cheyne-Stokes, et J. Van Heerswynghels [105] qui l'a étudiée chez le chien en la comparant à cette combinaison, a constaté que même à doses élevées (0,039 gr. par

kilo) elle produit seulement une stimulation des mouvements respiratoires faible et peu durable.

Dans l'étude que nous en avons faite avec R. Hazard [44] nous avons expérimenté sur le chien et sur le lapin (1) avec la solution de théophylline à 1 p. 250.

I. Sur le chien : nous avons étudié l'action qu'exerce la théophylline sur le centre respiratoire déprimé par le chloralose.

II. Sur le lapin : nous avons fait agir la théophylline sur l'animal non endormi et sur l'animal soumis à l'action de quelques dépresseurs de la respiration.

1). - ACTION SUR LE CHIEN.

Nous avons opéré sur des chiens endormis au chloralose, et suivi les variations de la respiration et de la pression carotidienne.

Lorsqu'on utilise le pneumographe pour inscrire les mouvements respiratoires, les faibles modifications d'amplitude n'apparaissent pas toujours avec netteté sur les tracés. Elles deviennent particulièrement frappantes lorsqu'on inscrit les mouvements de l'air inspiré et expiré au moyen d'un trocart enfoncé dans la lumière de la trachée et relié à un tambour de Marey, comme le fait Magne.

Nous avons étudié :

- A) L'action de la théophylline chez le chien qui a seulement reçu la dose de 0,10 gr. de chloralose.
- B) L'antagonisme réciproque de la théophylline et du chloralose à doses élevées.

(1) Dans ce chapitre comme dans les suivants, les quantités injectées se rapportent toutes — sauf indication contraire — au kilo d'animal.



Fig. 4. — ACTION DE LA THÉOPHYLLINE SUR LA RESPIRATION
CHEZ LE CHIEN ENDORMI AU CHLORALOSE

Chien ♂, 8 kgs

Inscription des mouvements respiratoires par la technique de Magne.
En bas, les temps en secondes.

En 1, l'animal a reçu 0,10 gr. de chloralose par kg.

En 2, ↑ l'animal reçoit 0,002 gr. de théophylline par kg. après une première injection de 0,001 gr. de théophylline par kg.

En 3, ↑ l'animal reçoit une nouvelle injection de 0,005 gr. de théophylline par kg.

En 4, ↑ l'animal reçoit une nouvelle injection de 0,01 gr. de théophylline par kg.

Toutes les injections ont été faites par la voie intra-veineuse.
(Tracé réduit de 1/3.)

A) Chez le chien endormi au chloralose (1), la théophylline exerce généralement sur la respiration aux doses très faibles (jusqu'à 0,001 gr.) un effet légèrement inhibiteur (ralentissement du rythme, diminution d'amplitude), effet d'ailleurs accessoire, auquel se substitue pour les doses un peu plus élevées (à partir de 0,005 gr.) l'action essentielle exercée par la théophylline sur la respiration : accélération du rythme et augmentation de l'amplitude (fig. 4 et 15).

Les deux effets sur le rythme et sur l'amplitude de la respiration peuvent ne pas apparaître simultanément, au début de l'action de la théophylline : ils s'amplifient l'un et l'autre en proportion des doses injectées.

Quand on arrive aux doses un peu élevées de théophylline, la respiration, très accélérée, prend une amplitude considérable qui est surtout marquée au niveau du diaphragme : l'animal a alors une respiration en soufflet de forge très frappante.

B) L'action dépressive exercée par le chloralose, surtout aux doses supérieures aux doses anesthésiques, peut être combattue par l'action excitante de la théophylline, et inversement le chloralose déprime la respiration accélérée par la théophylline.

On peut ainsi alterner les deux effets : en voici deux exemples :

	RYTHME RESPIRATOIRE EN UNE MINUTE
EXPÉRIENCE 20 :	
Après 0,10 gr. de chloralose	15
Après 0,01 gr. de théophylline (par fractions de 0,001 gr. à 0,002 gr.).....	22
Après 0,10 gr. de chloralose en plus.....	4
Après 0,07 gr. de théophylline en plus (par fractions de 0,005 gr.).....	20

(1) Dans ces expériences concernant l'action respiratoire, les divers produits utilisés ont été tous (sauf exception pour la morphine) injectés par la voie intra-veineuse.

RYTHME RESPIRATOIRE
EN UNE MINUTE

EXPÉRIENCE 22 (fig. 5) :

Après 0,10 gr. de chloralose	15
Après 0,10 gr. de chloralose en plus (par fractions de 0,02 gr.).....	8
Après 0,02 gr. de théophylline	12
0,02 gr. de théophylline en plus.....	13
0,04 gr. de théophylline en plus (par fractions de 0,01 gr.)..	15

En même temps qu'elle combat le ralentissement du rythme, la théophylline s'oppose à la diminution de l'amplitude produite par le chloralose.

Dans l'expérience 22, l'amplitude qui avait diminué de 66 % sous l'effet du chloralose, n'est plus diminuée que de 16 % après injection de théophylline (fig. 5).

Son action se prolonge assez longtemps, et il faut, pour provoquer la mort des animaux soumis à l'action de la théophylline, des doses de chloralose (jusqu'à 0,30 gr.) très supérieures à celles qui seraient nécessaires en l'absence de cette purine.

II). - ACTION SUR LE LAPIN.

Nous avons fait deux séries d'expériences :

1. sur l'animal non endormi, à respiration normale;
2. sur l'animal à respiration déprimée par des hypnotiques (somnifène, chloralose), par un hypno-anesthésique (évipan) ou par un analgésique (morphine).

1. - ACTION SUR L'ANIMAL NON ENDORMI, A RESPIRATION NORMALE.

L'expérience est de réalisation assez difficile par le fait que la contention seule paraît susceptible de modifier de façon assez sensible le rythme respiratoire du lapin non endormi et en raison même de l'action excitante générale de la théophylline à dose un peu élevée. Ceci peut expliquer en partie l'inconstance des résultats obtenus.



FIG. 5.

Légende de la figure 5 ci-contre

Fig. 5. — ACTION DE LA THÉOPHYLLINE SUR LA RESPIRATION
CHEZ LE CHIEN SOUMIS A L'ACTION DU CHLORALOSE

Chien ♀ 4 kg. 300

Inscription des mouvements respiratoires par le pneumographe de Marey.

En bas, les temps en secondes.

En 1, l'animal a été endormi par 0,10 gr. de chloralose par kg.

En 2, après injection d'une nouvelle dose de 0,04 gr. de chloralose par kg. (en deux fois).

En 3, après injection d'une nouvelle dose de 0,04 gr. de chloralose par kg. (en deux fois).

En 4, après injection d'une nouvelle dose de 0,02 gr. de chloralose par kg.

En 5, 25 minutes après la dernière injection de chloralose.

En 6, après injection de 0,01 gr. de théophylline par kg. (en deux fois).

En 7, après injection d'une nouvelle dose de 0,02 gr. de théophylline par kg. (en deux fois).

En 8, après injection d'une nouvelle dose de 0,02 gr. de théophylline par kg. (en deux fois).

En 9, 5 minutes après injection d'une nouvelle dose de 0,03 gr. de théophylline par kg. (en trois fois), soit 0,08 gr. de théophylline par kg. au total.

Toutes les injections ont été faites par la voie intraveineuse.

(Tracé réduit de moitié.)

Nous avons constaté en effet que, sur 5 animaux en expérience : l'un (exp. 30) a présenté sous l'influence de la théophylline un ralentissement du rythme et une diminution de l'amplitude de la respiration (en moyenne de 20 à 30 %), sauf pour une dose totale de 0,038 gr. de théophylline, pour laquelle est apparue une augmentation passagère mais importante (+ 128 %) de l'amplitude.

Chez un autre animal (exp. 31), auquel nous avons injecté 0,0402 gr. au total de théophylline, il y a eu ralentissement constant du rythme et augmentation de l'amplitude jusqu'à 0,0102 gr., puis diminution pour des doses supérieures.

Un troisième (exp. 29), qui a reçu 0,01 gr. de théophylline, a présenté dans l'ensemble un ralentissement du rythme. Quant à l'amplitude, après une diminution de courte durée, elle a retrouvé sa valeur primitive pour augmenter finalement après l'injection d'un total de 0,01 gr. de théophylline.

Enfin les deux derniers animaux en expérience (exp. 28 et 32) nous ont montré une sorte de compensation entre les variations du rythme et celles de l'amplitude : pour l'un, accélération du rythme et diminution d'amplitude, et inversement pour l'autre.

2. - ACTION SUR L'ANIMAL A RESPIRATION DÉPRIMÉE.

Les animaux en expérience ont d'abord été soumis à l'action de divers dépresseurs de la respiration et l'on a cherché à rétablir par la théophylline le rythme et l'amplitude de la respiration normale.

a) *Somnifène* : $\left\{ \begin{array}{ll} \text{acide diéthylbarbiturique} & \dots\dots 0,10 \text{ gr.} \\ \text{acide allylisopropylbarbiturique} & \dots 0,10 \text{ gr.} \end{array} \right.$
pour 1 cm³.

L'animal est endormi par une injection de *somnifène* (0,5 cm³ à 0,6 cm³) qui ralentit considérablement le rythme et diminue parfois l'amplitude respiratoire.

On injecte ensuite la théophylline, généralement par doses fractionnées de 0,001 gr., 0,002 gr., 0,003 gr., 0,005 gr.

d'abord, puis quelquefois 0,01 gr. et 0,02 gr., en dépassant rarement la dose totale de 0,04 gr.

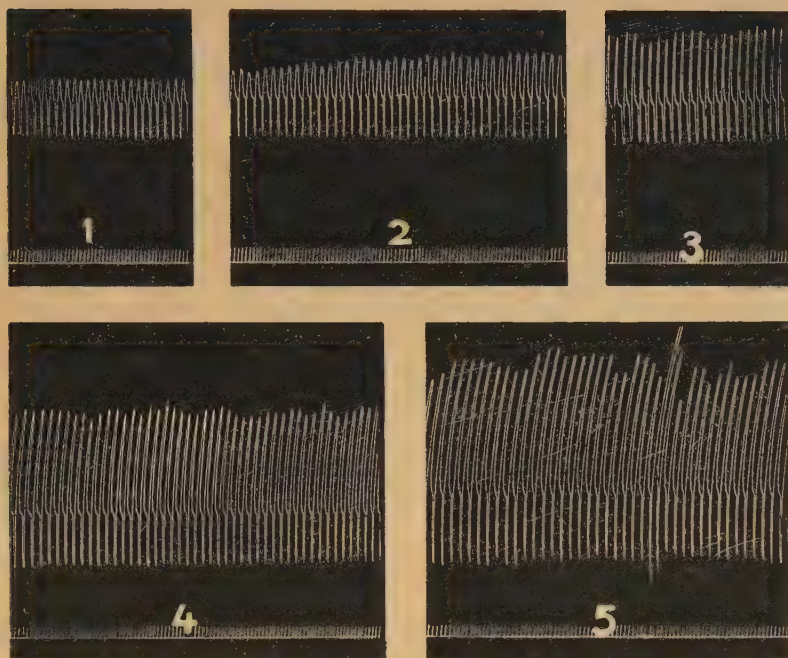


Fig. 6. — ACTION DE LA THÉOPHYLLINE SUR LA RESPIRATION
CHEZ LE LAPIN SOUMIS A L'ACTION DU SOMNIFÈNE

Lapin ♀ 2 kg. 200

Inscription des mouvements respiratoires par la technique de Magne.
En bas, les temps en secondes.

En 1, l'animal a reçu 0,5 cm³ de somnifène par kg. (voie intraveineuse).

En 2, l'animal a reçu 0,002 gr. de théophylline par kg. (voie intraveineuse).

En 3, 37 minutes après l'injection précédente.

En 4, l'animal a reçu une nouvelle injection de 0,005 gr. de théophylline par kg.

En 5, 30 minutes après la seconde injection.

a) Action sur le rythme

Dans la majorité des expériences, nous avons noté pour les très faibles doses de théophylline (0,001 gr., 0,002 gr., 0,005 gr.) un léger ralentissement, suivi d'une accélération du rythme (fig. 6).

Nous avons observé dans l'une des expériences une accélération de 37 % pour une dose totale de 0,037 gr. de théophylline après injection de 0,6 cm³ de somnifène.

Dans un cas cependant, nous avons constaté un ralentissement du rythme (de 27 % au maximum) mais avec une augmentation d'amplitude de 66 %.

β) Action sur l'amplitude

L'injection de théophylline, même aux doses faibles, a toujours entraîné, dans toutes nos expériences, une augmentation notable de l'amplitude de la respiration (fig. 6). Dans un cas, cette augmentation a atteint le chiffre de 1.200 % par rapport à l'amplitude de la respiration de l'animal endormi.

b) Chloralose.

L'animal est endormi par une injection de 0,10 gr. de chloralose et on étudie ensuite comme ci-dessus l'action de la théophylline.

Les résultats obtenus sont tout à fait comparables à ceux que nous avons constatés avec le somnifène ; on note ici aussi un léger ralentissement du rythme aux doses faibles, suivi d'une accélération notable et *durable* (dans l'exp. 13 : accélération de 64 %, 1 h. 17 après la dernière injection ; dose totale de théophylline, 0,035 gr.) et une augmentation notable de l'amplitude.

c) Evipan (sel sodique du N méthyl-cyclohexényl-méthylmalonyl-uréide).

L'injection d'évipan sodique produit à la dose de 0,015 gr. à 0,030 gr. une anesthésie immédiate, de courte durée (20 minutes environ) au cours de laquelle on observe un

ralentissement du rythme et une diminution de l'amplitude de la respiration.

Sous l'influence de la théophylline injectée alors, nous avons constaté, avec une dose totale de théophylline de 0,01 gr., une accélération du rythme qui a atteint la valeur de 90 % par rapport à celui de l'animal endormi, et une diminution d'amplitude (20 %) pour de faibles doses de théo-



Fig. 7. — ACTION DE LA THÉOPHYLLINE SUR LA RESPIRATION
CHEZ LE LAPIN SOUMIS A L'ACTION DE L'ÉVIPAN SODIQUE

Lapin ♀, 3 kg.

Inscription des mouvements respiratoires par le pneumographe de Marey.

En bas, les temps en secondes.

En 1, respiration normale.

En 2, après injection de 0,03 gr. par kg. d'évipan sodique (voie intraveineuse).

En 3, l'animal a reçu en 3 injections (voie intraveineuse) 0,02 gr. de théophylline par kg.

phylline (0,005 gr.) suivie, pour de nouvelles doses, d'une augmentation considérable (fig. 7) pouvant atteindre 140 % après injection de 0,02 gr. de théophylline au total (exp. 12).

De plus, comme pour le chloralose chez le chien, nous avons pu observer un antagonisme réciproque très net entre l'évipan et la théophylline, l'accélération du rythme et l'augmentation d'amplitude produites par celle-ci étant réduites par une nouvelle injection d'évipan.

d) *Morphine.*

Nous avons observé nettement l'action excitante de la théophylline sur le centre respiratoire déprimé par la morphine

(action déjà signalée pour la théophylline-éthylènediamine, mais non pour la théophylline seule).

Dans une expérience notamment, après injection sous-cutanée de 0,05 gr. de morphine, qui avait déterminé un rythme de Cheyne-Stokes très net, nous avons constaté une accélération du rythme de 50 %, déjà après injection de 0,002 gr. de théophylline, et une augmentation d'amplitude

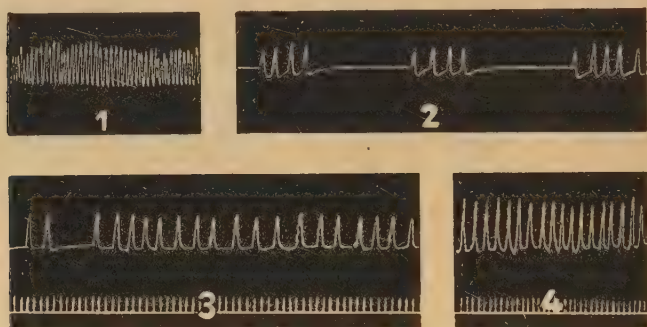


Fig. 8. — ACTION DE LA THÉOPHYLLINE SUR LA RESPIRATION
CHEZ LE LAPIN SOUMIS A L'ACTION DE LA MORPHINE

Lapin ♀ 2 kg. 250

Inscription des mouvements respiratoires par le pneumographe de Marey.

En bas, les temps en secondes.

En 1, respiration normale.

En 2, après injection de 0,05 gr. par kg. de chlorhydrate de morphine (voie sous-cutanée).

En 3, l'animal a reçu en trois injections (voie intraveineuse) 0,017 gr. de théophylline par kg.

En 4, l'animal a reçu trois nouvelles injections de 0,01 gr. de théophylline par kg. (voie intra-veineuse).

de 66 % après 0,007 gr. au total, pour arriver finalement à des augmentations de 325 % pour le rythme et 50 % pour l'amplitude, et 125 % pour le rythme et 100 % pour l'amplitude, respectivement 17 minutes et 2 heures après l'injection d'une dose totale de 0,05 gr. de théophylline (fig. 8).

Nous avons même constaté dans certains cas, après l'injection de théophylline, un réveil momentané de l'animal morphiné.

En résumé, chez le chien endormi au chloralose, la théophylline seule, après une phase de légère inhibition, accélère le rythme et augmente l'amplitude de la respiration. Son action excitante combat l'action dépressive qu'exercent les doses élevées de chloralose.

Chez le lapin non endormi, les doses faibles de théophylline ralentissent passagèrement le rythme et diminuent pour un temps l'amplitude; les doses fortes peuvent d'une manière inconstante accélérer le rythme ou augmenter l'amplitude de la respiration.

Chez le lapin soumis à l'action du somnifène, du chloralose, de l'évipan ou de la morphine, la théophylline, même aux doses faibles, combat à la fois le ralentissement du rythme et la diminution d'amplitude de la respiration.

Nous pouvons en conclure que la théophylline seule peut être considérée comme un excitant de la respiration, aux effets irréguliers et souvent dissociés chez l'animal à respiration normale; mais aux effets très manifestes et constants sur le rythme et sur l'amplitude dans les cas de dépression du centre respiratoire bulbaire.

La théophylline se comporte essentiellement comme un analeptique respiratoire.

CHAPITRE V

Action sur le cœur et les vaisseaux

L'action cardio-vasculaire de la théophylline a — de même que son action sur la respiration — déjà fait l'objet de travaux assez nombreux, surtout à l'étranger, ainsi que de revues d'ensemble. Citons les plus récentes en langue française : les articles de Heim de Balsac [51], P. N. Deschamps [25], F. Joly [55], M. Tiffeneau [102], ainsi que les thèses de Füller [34] et de Morel [76].

Mais, ici encore, les expériences sur l'animal aussi bien que les études cliniques ont porté à peu près uniquement sur les combinaisons de la théophylline avec des composés aminés et principalement l'éthylènediamine. Nous avons donc repris l'étude expérimentale de cette action cardio-vasculaire en opérant sur le chien (1) et en utilisant la solution aqueuse de théophylline à 1 p. 250, et quelquefois sa solution à 1 p. 100 ou à 2 p. 100.

I. - ACTION SUR LA PRESSION ARTERIELLE

Ayant fait l'inscription de la pression carotidienne dans toutes les expériences sur la respiration, sur le cœur ou sur la diurèse, nous avons pu constater sur une quarantaine d'animaux que pour des doses inférieures ou égales à

(1) Les divers produits utilisés ont été tous injectés par la voie intra-veineuse et les quantités indiquées se rapportent au kilo d'animal.

0,005 gr., la théophylline n'exerce pas d'action hypotensive ou ne produit qu'une hypotension passagère ne dépassant pas 1 cm. de mercure (fig. 15).

Pour des doses plus élevées allant jusqu'à 0,05 gr. et plus (fig. 15), il se produit une hypotension plus marquée mais néanmoins assez faible, par exemple de 3 cm. de mercure pour une injection de 0,02 gr. de théophylline et de 4,6 cm. de mercure pour une nouvelle injection de 0,05 gr. chez le même animal (exp. n° 6). Cette hypotension est passagère.

Il est à remarquer que la théophylline-éthylènediamine produit un abaissement de pression très accentué, comme J. Van Heerswynghe [105] l'a du reste signalé.

L'injection de théophylline produit en outre généralement une accélération du rythme et une augmentation de l'amplitude des pulsations carotidiennes, concomitantes à l'action cardiaque. Notons qu'elle produit de la vaso-dilatation, notamment sur les vaisseaux coronaires.

Cette action coronarienne, signalée par Oswald [82] et par Meyer et Gottlieb [73], a été étudiée par R.-S. Heathcote [50], Iwai et Sassa [54], Smith, Miller et Graber [95], ainsi que par Fisher, Guggenheimier et Müller [29], et cette étude fut reprise plus récemment par Ch. Laubry, P. Soulié et P. Laubry [64] au moyen de l'électrocardiogramme : ces derniers auteurs utilisent uniquement la théophylline-éthylènediamine. Toutefois certains auteurs n'ont pas observé une telle action sur les coronaires, comme le fait remarquer M. Tiffeneau [102].

Bock et Erhardt [12] ont constaté chez le chien aussi bien sur les extrémités en survie que sur les poumons en survie, une vaso-dilatation par la théophylline, alors que la caféine n'en produit pas toujours.

Mais cette action vaso-dilatatrice ne semble pas s'exercer également dans tout l'organisme, puisque nous n'avons pas observé de variation appréciable du volume du rein ; nous avons même dans deux cas pu constater une légère vaso-constriction rénale, contrairement à ce que signalent certains auteurs, d'après A. Oswald [82].

Du reste M. Tiffeneau [102], citant les travaux de Brings et Molitor, note que ces auteurs n'ont pu constater aucun rapport entre la dilatation des vaisseaux rénaux et la diurèse.

Tout au plus ont-ils observé que la diurèse prolongée par suite de l'administration de dérivés puriques n'est accompagnée au début que par une vaso-dilatation passagère.

Quoi qu'il en soit de ce point particulier, à quoi peut-on attribuer l'hypotension que nous avons observée ?

MECANISME DE L'ACTION HYPOTENSIVE.

1. - IL NE PEUT S'AGIR DU RETENTISSEMENT SUR LA PRESSION D'UN EFFET DÉPRESSIF CARDIAQUE.

La théophylline, comme nous le verrons plus loin, exerce en effet une double action chronotrope et inotrope positive.

2. - S'AGIT-IL D'UN EFFET PARASYMPATHOMIMÉTIQUE ?

Certainement pas, car il se manifeste encore nettement chez l'animal vagotomisé (exp. 16, 36, 40) ou soumis à l'action de l'atropine (exp. 33, 34, 35, 37, 38, 39).

3. - S'AGIT-IL D'UN EFFET SYMPATHOLYTIQUE ?

E. Zunz [108] fait des purines des paralysants du système orthosympathique. L. Justin-Besançon [57] classe également la théophylline et l'aminophylline (théophylline-éthylène-diamine) parmi les sympatholytiques accessoires.

H. Frédéricq et L. Mélon [32] ont constaté, dans un cas, chez le lapin, après injection de théocine, une diminution de l'excitabilité du bout céphalique du sympathique au cou, par faradisation de ce nerf, mais alors qu'ils ont établi avec certitude que caféine et théobromine se comportent comme des paralysants du sympathique, ils n'ont pu le confirmer pour la théocine, par suite, disent-ils, de sa trop grande toxicité.

K. Junkmann et W. Stross [56] ont observé également une action sympatholytique des purines, notamment de la théophylline, et estiment que, dans cette action, le point d'attaque de ces composés est tout à fait périphérique.

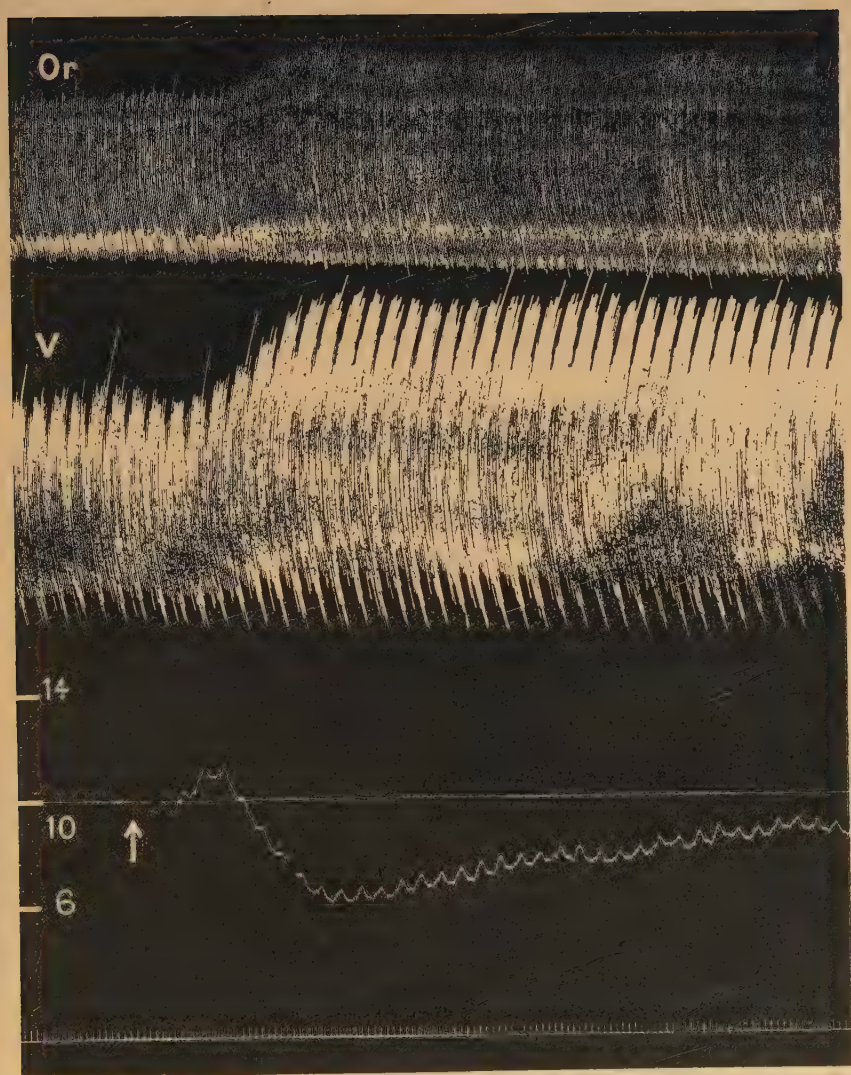


Fig. 9. — ACTION DE LA THÉOPHYLLINE

SUR LE CŒUR ET LA PRESSION ARTÉRIELLE APRÈS SURRÉNALECTOMIE

Chien ♀ 7 kg. 500, vagues intacts, surrénalectomie double, respiration artificielle Or. = contractions auriculaires et V = ventriculaires du cœur *in situ* (méthode de suspension). En-dessous, pression carotidienne avec trait repère à 10 cm. de Hg. En bas les temps en secondes. L'animal reçoit par la voie intraveineuse, en ↑ 0,005 gr. de théophylline par kg. (Tracé réduit de 1/3.)

Enfin, plus récemment, Frédéricq et Bacq [31] constatent pour les purines une action sympatholytique très marquée sur la membrane nictitante du chat, et leur attribuent également un point d'attaque périphérique. Examinons la chose plus en détail :

a) *Il ne s'agit pas d'une inhibition de l'adrénalino-sécrétion* par la théophylline, puisque l'action hypotensive de cette dernière subsiste après surrénalectomie (exp. 33, 35, 37) (fig. 9).

b) *S'agit-il d'une action portée au niveau des ganglions ?*

On peut admettre que la théophylline a une action sympatholytique ganglionnaire car nous avons constaté que l'hypotension qu'elle produit *est diminuée par la spartéine*, alcaloïde qui paralyse les ganglions (exp. 11, 14, 42).

c) *S'agit-il d'une action au niveau des terminaisons sympathiques ?*

L'hypotension étant diminuée mais non supprimée par la spartéine, on peut se poser la question de savoir si la théophylline exerce une action sympatholytique post-ganglionnaire.

Il ne nous paraît pas possible de retenir l'hypothèse d'une paralysie des terminaisons sympathiques, comme l'ont fait Frédéricq et Bacq [31], car en présence d'yohimbine ou d'un sympatholytique de synthèse, tel le 933 F, la théophylline reste hypotensive (exp. 8, 12, 14, 15, 16, 36, 38) (fig. 14).

4. - S'AGIT-IL D'UNE ACTION INHIBITRICE MUSCULAIRE DIRECTE SUR LA PAROI VASCULAIRE ?

Nous avons pu mettre en évidence cette action musculaire par des variations de la chronaxie des muscles lisses : pour une concentration suffisante de purine, il se produit une augmentation de la chronaxie.

On peut donc conclure que la théophylline exerce une action hypotensive par vaso-dilatation périphérique dans le mécanisme de laquelle interviennent une action sympatholy-

tique exercée au niveau des ganglions et une action musculaire inhibitrice exercée sur la fibre lisse.

ANTAGONISME DE LA THEOPHYLLINE A L'EGARD DE L'ADRENALINE.

Il semble bien que l'on puisse faire intervenir cette double action sympatholytique ganglionnaire et musculaire dépressive directe pour expliquer la diminution progressive de l'hypertension produite par l'adrénaline chez un animal qui reçoit des doses successives de théophylline : diminution pouvant aller jusqu'à une inhibition presque complète.

Nous avons pu observer plusieurs fois cet antagonisme fonctionnel avec une netteté parfaite, notamment dans les expériences 27 et 34 (fig. 10 et 11).

Frédéricq et Bacq [31] au contraire, ont observé, comme nous l'avons dit, sur la membrane nictitante du chat, une action sympatholytique très marquée des dérivés xanthiques mais pas d'action adrénolytique nette, et ils croient pouvoir en conclure que ces dérivés s'opposent à la libération du médiateur chimique des nerfs adrénérgiques.

Les résultats que nous avons obtenus ne nous permettent pas de souscrire à cette hypothèse.

N. Sahlström [92] constatant chez la grenouille que l'effet du chlorure de baryum sur la veine abdominale est supprimé par la théophylline, conclut à une action musculaire directe, et plutôt à un antagonisme fonctionnel vis-à-vis de l'adrénaline.

De même, L. Backman [2], constatant que les sels de xanthine (il opère pour la théophylline avec de l'acétate double de théophylline et de soude) suppriment la sensibilité de l'utérus à l'adrénaline et au chlorure de baryum, en conclut qu'ils agissent par parésie de la musculature.

K. Junkmann et W. Stross [56] observent également une action adrénolytique sur la plupart des organes innervés par le sympathique.

Enfin, plus récemment R. Kohn [60], expérimentant sur les extrémités du chien en survie, avec ou sans conservation de la moëlle lombaire, admet qu'il s'agit, non pas d'un véri-

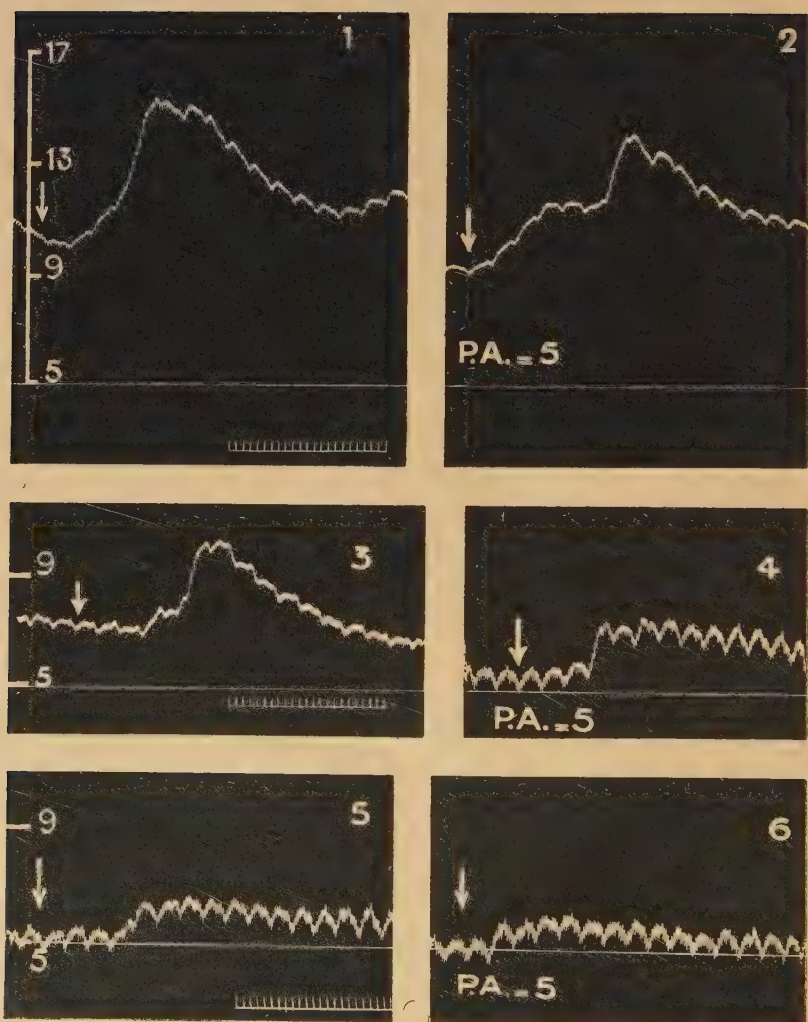


FIG. 10.

Légende de la figure 10 ci-contre

Fig. 10. — ACTION DE L'ADRÉNALINE SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE
CHEZ LE CHIEN SOUMIS A L'ACTION DE LA THÉOPHYLLINE

Chien ♀ 4 kg. 600; vagues intacts; respiration artificielle; animal atropinisé. Pression carotidienne avec trait repère à 5 cm. de Hg.

En bas, à droite, les temps en secondes.

L'animal reçoit par la voie intraveineuse :

En 1, 5 γ d'adrénaline en tout.

En 2, la même dose d'adrénaline, après injection de 0,005 gr. de théophylline par kg.

En 3, la même dose d'adrénaline, après de nouvelles injections de 0,02 gr. de théophylline par kg. (en trois fois).

En 4, la même dose d'adrénaline, après de nouvelles injections de 0,02 gr. de théophylline par kg. (en deux fois).

En 5, la même dose d'adrénaline, après une nouvelle injection de 0,01 gr. de théophylline par kg.

En 6, la même dose d'adrénaline, après de nouvelles injections de 0,03 gr. de théophylline par kg. (en deux fois) soit après 0,085 gr. de théophylline par kg. au total.

(Tracé réduit de 1/4.)

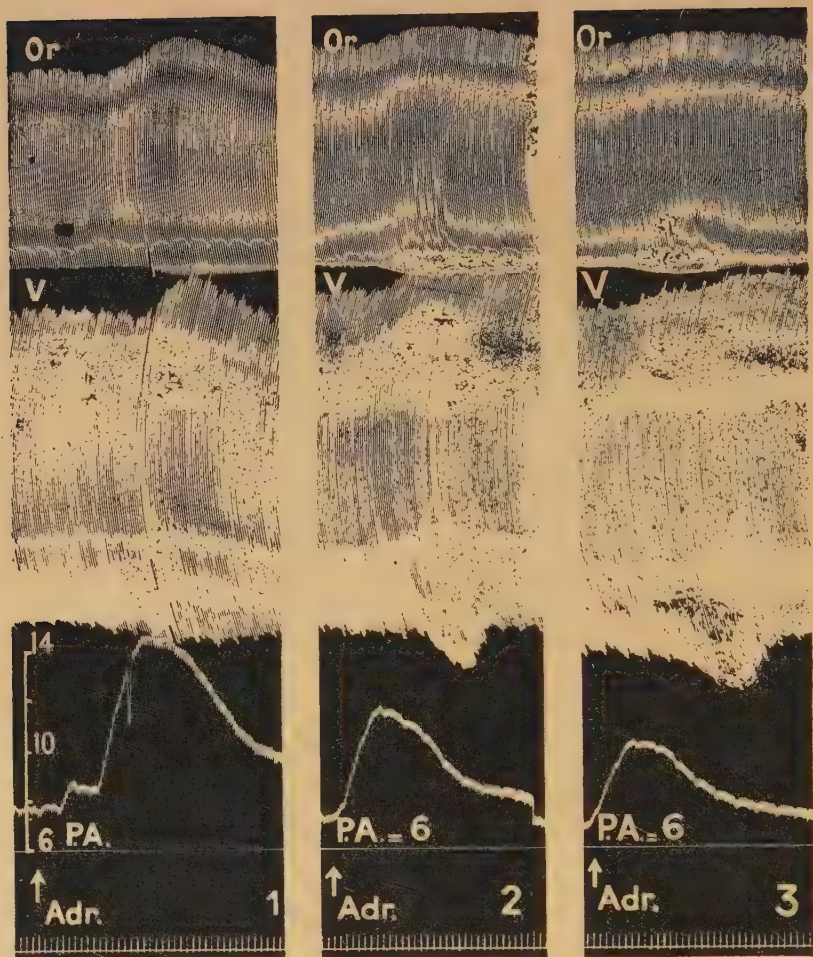


Fig. 11. — ACTION DE L'ADRÉNALINE SUR LE CŒUR
ET LA PRESSION ARTÉRIELLE CHEZ LE CHIEN SOUMIS À L'ACTION
DE LA THÉOPHYLLINE

Chien ♂, 4 kg. 500 ; vagues intacts ; respiration artificielle.

Or. = contractions auriculaires, et V = ventriculaires du cœur *in situ* (méthode de suspension). En dessous, pression carotidienne avec trait repère à 6 cm. de Hg. En bas, les temps en secondes.

L'animal a reçu 0,00125 gr. d'atropine en tout.

En 1, ↑ Adr., injection de 10 γ d'adrénaline en tout.

En 2, ↑ Adr., injection de la même dose d'adrénaline, l'animal venant de recevoir 0,004 gr. de théophylline par kg.

En 3, ↑ Adr., injection de la même dose d'adrénaline, après injection d'une nouvelle dose de 0,004 gr. de théophylline par kg.

Toutes les injections ont été faites par la voie intraveineuse.
(Tracé réduit de 1/3.)

table antagonisme, mais d'une susceptibilité réduite, sous l'influence de la théophylline, de la paroi vasculaire à l'excitation sympathique.

Il admet de plus une action de la théophylline sur les centres vasculaires situés dans la moelle épinière.

Nous pouvons conclure de tout ceci que l'action hypotensive de la théophylline, de même que la diminution qu'elle produit de l'hypertension adrénalinique, est due à la fois à une action sympatholytique et à une action musculaire dépressive directe.

II. - ACTION SUR LE CŒUR

Agissant sur le cœur *in situ* (méthode de suspension), la théophylline exerce essentiellement une action tonicardiaque, à la fois par accélération du rythme et par augmentation de l'amplitude des contractions auriculaires et ventriculaires.

Cette action se manifeste déjà pour des doses extrêmement faibles, surtout en ce qui concerne le rythme.

Après injection de 0,0001 gr., nous obtenons déjà une accélération de 5 p. 100 qui passe à 11,4 p. 100 après injection de 0,0004 gr. et à 18 p. 100 après injection de 0,0009 gr. de théophylline au total (exp. 11) : l'amplitude de l'oreillette présentant à ce moment une augmentation de 14 p. 100.

Pour des quantités un peu plus importantes de théophylline, on peut constater par exemple (fig. 12 et 13) :

EXP. 12	{	après injection de 0,002 gr., une accélération du rythme de 16 %, une augmentation d'amplitude de l'oreillette de 20 %, une augmentation d'amplitude du ventricule de 18 %.
EXP. 14	{	après injection de 0,002 gr., une accélération du rythme de 24 %, une augmentation d'amplitude de l'oreillette de 22 %, une augmentation d'amplitude du ventricule de 21 %.
EXP. 35	{	après injection de 0,005 gr., une accélération du rythme de 17,6 %, une augmentation d'amplitude de l'oreillette de 34 %, une augmentation d'amplitude du ventricule de 32 %.

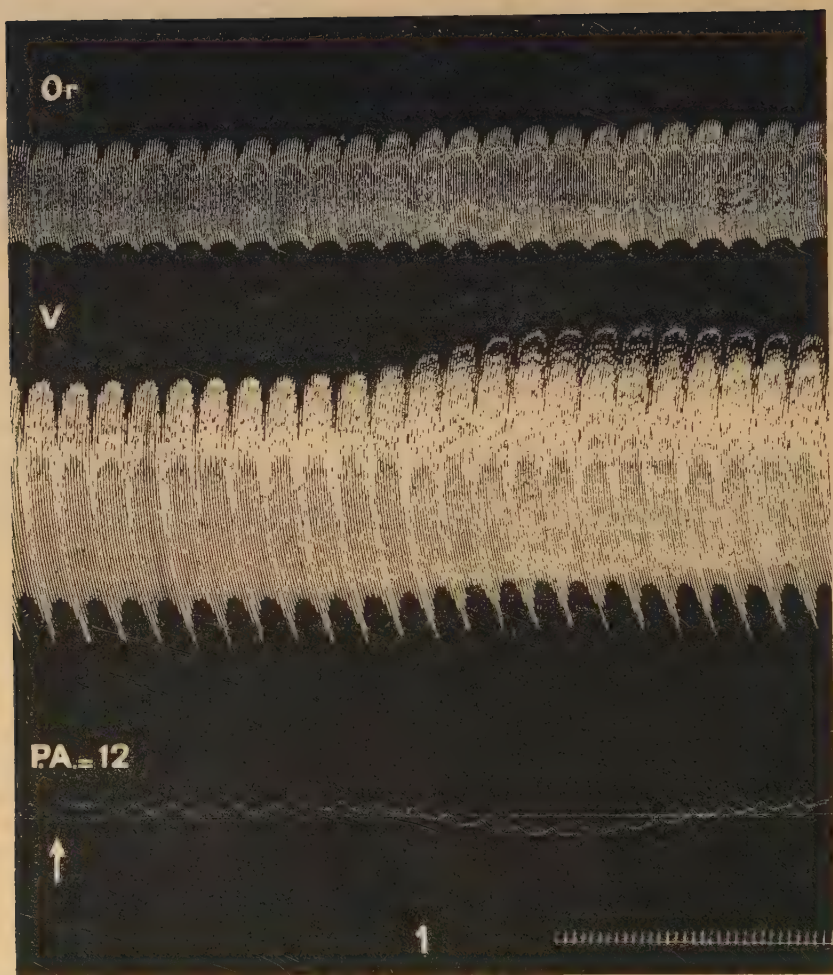


Fig. 12. — ACTION DE FAIBLES DOSES DE THÉOPHYLLINE
SUR LE CŒUR ET LA PRESSION ARTÉRIELLE

Chien ♂, 16 kg. ; vagues intacts ; respiration artificielle.

Or. = contractions auriculaires, et V = ventriculaires du cœur *in situ* (méthode de suspension). En dessous, pression carotidienne avec trait repère à 12 cm. de Hg. En bas, à droite, les temps en secondes.

1. L'animal reçoit par la voie intraveineuse, en ↑ 0,001 gr. de théophylline par kg. (Tracé réduit de 1/3.)



Fig. 13. — ACTION DE FAIBLES DOSES DE THÉOPHYLLINE SUR LE CŒUR
ET LA PRESSION ARTÉRIELLE

Chien ♂, 16 kg. (même animal que fig. 12) ; vagues intacts ; respiration artificielle.

Or. = contractions auriculaires, et V. = ventriculaires du cœur *in situ* (méthode de suspension). En dessous, pression carotidienne avec trait repère à 12 cm. de Hg. En bas, à droite, les temps en secondes.

2. L'animal reçoit par la voie intraveineuse, en ↑ ; 0,002 gr. de théophylline par kg., après une première injection de 0,001 gr. de théophylline par kg. (voir figure 12). (Tracé réduit de 1/3.)

D'après ces quelques exemples, on voit donc bien que la théophylline exerce, même pour des doses très faibles, une action chronotrope et une action inotrope positives fortes.

Notons que, même chez l'animal intoxiqué par la théophylline (exp. 17, animal ayant reçu 0,218 gr. par kilo au total de cette purine) on observe à la fin des mouvements musculaires très violents, mais le cœur est toujours resté régulier.

Toutefois, au cours de cette expérience, ainsi que de l'expérience 16, nous avons pu observer que les doses élevées de théophylline n'amènent plus d'accélération du rythme cardiaque.

G. Pouchet [86] a observé une accélération cardiaque considérable par la théocine au début.

A. Oswald [82], dans son ouvrage, signale une augmentation de la fréquence du pouls, au moins sous l'action de faibles doses de théophylline.

Fisher, Guggenheimer et Müller [29] font mention de l'action inotrope positive de la théophylline-éthylènediamine, mais sans s'y arrêter.

R. Charlier, dans un travail récent [19] a fait l'étude comparée des trois purines : théobromine, théophylline et caféine au point de vue de leurs propriétés tonicardiaques, en enregistrant les variations volumétriques du cœur *in situ* (méthode cardiométrique de Y. Henderson), et observé également des actions inotrope et chronotrope positives, mais il n'a expérimenté qu'à la dose de 0,0025 gr. par kilo.

Aucun de ces auteurs n'a signalé l'importance de l'augmentation d'amplitude et de l'accélération du rythme que peuvent produire même de très faibles doses de théophylline.

Quelle est l'origine de cette double action ?

A) ACTION CHRONOTROPE POSITIVE.

1. - *On ne peut pas la rapporter à une action parasympatholytique, car :*

a) Elle est conservée après vagotomie : exp. 36 et 40, ou après atropinisation : exp. 34, 35, 37, 38, 39 (fig. 10).

b) La théophylline ne modifie pas l'action de l'acétylcholine sur le cœur (exp. 17) et elle augmente même légèrement la réponse du cœur à l'excitation électrique du vague (excitation du bout périphérique du vague au moyen du charriot de Dubois-Reymond).

2. - *Peut-on en faire une action sympathomimétique ?*

a) *Il ne s'agit pas d'une excitation de l'adrénalino-sécrétion*, puisque l'action de la théophylline sur le cœur est conservée après surrénalectomie (exp. 33, 35, 37) (fig. 9);

b) *Ce n'est pas une action portée au niveau des terminaisons sympathiques*, car, après yohimbine (exp. 8, 12, 38, 40, 41) ou après 933 F (exp. 14 et 15), aux doses pour lesquelles l'hypertension adrénalinique est inversée, la théophylline conserve une action chronotrope positive mais diminuée (fig. 14).

Notons que l'adrénaline conserve son action cardiaque après théophylline (fig. 11), et on ne retrouve pas ici l'action sympatholytique observée sur la pression artérielle, contrairement à K. Junkmann et W. Stross [56]. On sait du reste que l'accélération cardiaque provoquée par l'adrénaline se manifeste même dans une phase avancée de l'intoxication par la plupart des sympatholytiques naturels ou de synthèse.

c) *S'agit-il d'une action portée au niveau des ganglions ?*

Dans ce cas nous devons la voir disparaître après spartéine.

Nous avons pu observer, suivant les doses respectives de spartéine et de théophylline injectées, soit la persistance de l'action chronotrope positive de la théophylline, soit la disparition de cette action. Cependant le problème nous paraît assez complexe, car il faut tenir compte du fait que des doses suffisamment élevées de théophylline seule n'entraînent plus l'accélération du rythme, et la sommation des doses par des injections répétées de purine au cours d'une même expérience peut expliquer à elle seule la disparition de l'action chronotrope positive.

Il semble donc que nous puissions logiquement conclure à une action partiellement portée sur le ganglion, et surtout à une action musculaire directe sur la fibre cardiaque : d'ail-

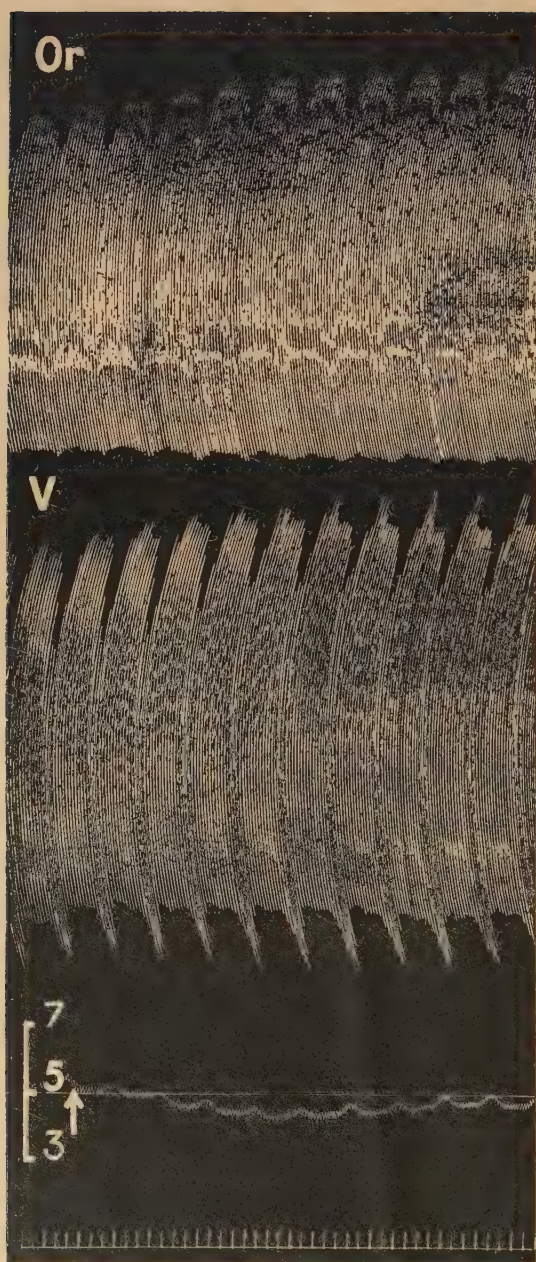


FIG. 14.

Légende de la figure 14 ci-contre

Fig. 14. — ACTION DE LA THÉOPHYLLINE SUR LE CŒUR
ET LA PRESSION ARTÉRIELLE CHEZ LE CHIEN
SOU MIS A L'ACTION DE L'YOHIMBINE

Chien ♀, 7 kg. 400 ; vagues intacts ; respiration artificielle.

Or. = contractions auriculaires, et V = ventriculaires du cœur *in situ* (méthode de suspension).

En dessous, tracé de pression carotidienne avec trait repère à 4 cm. de Hg. En bas, à droite, les temps en secondes.

L'animal a reçu d'abord par la voie intraveineuse 0,002 gr. de théophylline par kg., puis 0,005 gr. d'yohimbine par kg. en 3 injections, et une injection d'adrénaline pour contrôler l'inversion de l'action hypertensive de cette dernière. On lui injecte par la même voie, en ↑, 0,002 gr. de théophylline par kg.

(Tracé réduit de 1/10°.)

leurs R.-S. Heatcote [50], expérimentant sur le cœur isolé de grenouille et de lapin ainsi que F.-M. Smith, G.-H. Miller et V.-C. Graber [95] sur celui de lapin — cas dans lequel toute cause extrinsèque est exclue — ont pu constater également une accélération du rythme pour des doses faibles, et de plus R.-S. Heatcote a noté une diminution du rythme pour des doses élevées.

L'étude que nous avons faite sur la chronaxie du muscle strié nous a montré à dose faible un abaissement de la chronaxie, suivi, pour des doses plus élevées, d'une élévation plus ou moins considérable, qui nous paraît expliquer de façon satisfaisante l'action de la théophylline sur le rythme du cœur.

Toutefois ceci n'exclut pas l'hypothèse d'une action portée directement, comme dans le cas de la caféine, sur la région sinusale, qui tient sous sa dépendance la régulation du rythme cardiaque.

B) ACTION INOTROPE POSITIVE.

Cette action est explicable à la fois :

1° par la vaso-dilatation coronaire dont nous avons montré ci-dessus la vraisemblance et qui, en augmentant la nutrition et l'oxygénation du cœur, augmente l'amplitude de ses contractions;

2° par l'action directe exercée sur le myocarde, dont nous venons déjà de faire état pour expliquer l'action sur le rythme.

On peut donc conclure que la théophylline exerce sur le cœur *in situ* des actions inotrope et chronotrope positives, qui se manifestent même pour des doses très faibles, et au contraire ne se produisent plus pour des doses élevées voisines des doses toxiques.

L'action chronotrope paraît due à la fois à une action ganglionnaire puisqu'elle est partiellement inhibée par la spartéine, et à une action propre sur les centres autonomes et la fibre musculaire, cette dernière conclusion étant également

celle à laquelle était arrivé R.-S. Heatcote [50], ainsi que R. Charlier [19].

L'action inotrope paraît être la conséquence à la fois de la vaso-dilatation coronaire qui permet l'augmentation d'amplitude des contractions du cœur et de l'action directe de la théophylline sur la fibre myocardique.

CHAPITRE VI

Action sur la glycémie

Connaissant l'action hyperglycémiant de la caféine, signalée notamment par Sollmann [96], étudiée par Stenstrom [98] et qui peut aller pour de hautes doses de cette purine jusqu'à une décharge glycosurique (Bardier, Duchein et Stillmunkes [3]), ainsi que celle du salicylate double de théobromine et de sodium (en réalité simple mélange des deux salicylates) qui est lui aussi hyperglycémiant d'après Takakusu [100], Bardier [3], et Fujü-Ijuro [33], il nous a paru intéressant d'étudier l'action de la théophylline sur la glycémie.

Cette action a déjà fait l'objet des travaux de Senga Haruyoshi [94] et de Giordano [36].

Mais ce dernier a étudié seulement l'action de la théophylline-acétate de sodium sur la courbe de la glycémie chez le lapin accoutumé à la morphine, c'est-à-dire dans des conditions très particulières, qui ne nous intéressent pas directement.

Quant au premier, il a bien constaté une hyperglycémie, aussi bien avec la théophylline qu'avec la caféine ou la théobromine, moins marquée cependant pour cette dernière, mais nous n'avons pas pu connaître les conditions exactes de son expérimentation et notamment s'il avait utilisé la théophyl-

line seule ou en combinaison avec un corps : acétate de sodium, éthylènediamine, etc., qui augmente sa solubilité dans l'eau mais peut avoir un effet propre sur la glycémie.

Aussi avons-nous cherché, avec R. Hazard [47] à élucider le mécanisme de cette hyperglycémie, après avoir repris tout d'abord l'étude de ses modalités.

Nous avons opéré de la façon suivante : nous avons injecté au lapin à jeun, par la voie intraveineuse, une solution de théophylline à 1 p. 250 préparée dans les conditions habituelles, c'est-à-dire dans l'eau distillée rendue isotonique par addition de 8 p. 1.000 de chlorure de sodium.

Nous avons dosé le sucre sanguin par la méthode de A. Baudouin et J. Lewin [4] et multiplié les prélèvements sur un même animal pour suivre aussi étroitement que possible les variations de la glycémie.

Les doses de théophylline injectées ont été, suivant les expériences, de 0,01, 0,02, 0,04 gr. par kilo d'animal.

Nous avons effectué, sur quelques animaux, des expériences témoins en leur injectant une dose de sérum salé égale à celle qu'avait nécessitée l'injection de la plus forte dose de théophylline. Nous avons pu constater ainsi dans deux cas une hyperglycémie tardive et qui n'est devenue nette qu'après un temps considérable. Dans un cas, il y a eu hypoglycémie,

Le tableau suivant indique les résultats obtenus dans 17 expériences, ainsi que dans les 3 expériences témoins. Les temps sont indiqués en minutes avant (— *n*) et après (*n*) l'injection de théophylline.

TABLEAU I

ACTION DE LA THEOPHYLLINE, EN INJECTION INTRA-VEINEUSE
SUR LA GLYCÉMIE DU LAPIN

	TEMPS	GLYCÉMIE	VARIATION MAXIMA DE LA GLYCÉMIE
Exp. 1	— 18'	0,89	
Lapin 1.800 gr.	37'	1,68	
0,01 gr. p. kg. i/v	50'	1,90	+ 113,4 %
	1 h. 30	1,44	
Exp. 2	— 10'	1,16	
Lapin 2.150 gr.	15'	1,41	
0,01 gr. p. kg. i/v	35'	1,59	
	1 h. 30	1,56	
	3 h. 40	1,62	+ 39,6 %
Exp. 3	— 15'	1,48	
Lapin 2.100 gr.	15'	1,53	
0,01 gr. p. kg. i/v	30'	1,65	
	1 h. 10	1,58	
	2 h. 15	1,48	
	3 h. 45	2,34	+ 58,1 %
Exp. 4	— 7'	1,09	
Lapin 2.300 gr.	20'	1,59	
0,01 gr. p. kg. i/v	45'	1,66	
	1 h. 48	2,79	+ 155,9 %
	3 h. 23	2,45	
Exp. 5	— 15'	1,20	
Lapin 2.570 gr.	20'	1,56	
0,02 gr. p. kg. i/v	55'	1,37	
	1 h. 25	1,64	
	2 h. 50	1,56	
	4 h. 35	2,08	+ 73,3 %
Exp. 6	— 5'	1,20	
Lapin 2.550 gr.	25'	1,64	+ 36,6 %
0,02 gr. p. kg. i/v	35'	1,43	
	1 h. 10	1,25	

	TEMPS	GLYCÉMIE	VARIATION MAXIMA DE LA GLYCÉMIE
Exp. 7	— 13'	1,07	
Lapin 2.250 gr.	24'	1	
0,02 gr. p. kg. i/v	1 h. 02	1,62	+ 51,4 %
	3 h. 02	1,56	
	5 h. 17	1,17	
Exp. 8	— 5'	1,01	
Lapin 2.150 gr.	30'	1,33	
0,02 gr. p. kg. i/v	1 h. 10	1,22	
	1 h. 35	1,25	
	3 h. 10	1,27	
	4 h. 20	1,35	+ 33,6 %
Exp. 30	— 30'	1,11	
Lapin 2.500 gr.	50'	1,25	
0,02 gr. p. kg. i/v	1 h. 40	1,32	+ 18,9 %
Exp. 31	— 15'	0,95	
Lapin 2.000 gr.	40'	1,10	
0,02 gr. p. kg. i/v	1 h. 05	1,12	+ 17,8 %
	1 h. 45	1,08	
	3 h. 45	1,11	
Exp. 9	— 25'	0,96	
Lapin 1.800 gr.	45'	1,50	+ 56,2 %
0,04 gr. p. kg. i/v			
Exp. 10	— 20'	0,85	
Lapin 2.000 gr.	45'	2,14	
0,04 gr. p. kg. i/v	1 h. 40	2,77	+ 225 %
	2 h. 50	2,30	
Exp. 11	— 13'	1,14	
Lapin 2.000 gr.	32'	1,75	
0,04 gr. p. kg. i/v	1 h. 32	1,59	
	5 h. 17	1,95	+ 71 %

	TEMPS	GLYCÉMIE	VARIATION MAXIMA DE LA GLYCÉMIE
EXP. 12	— 17'	1	
Lapin 2.300 gr.	43'	1,61	+ 61 %
0,04 gr. p. kg. i/v	1 h. 13	1,45	
	1 h. 43	mort	
EXP. 13	— 25'	1,17	
Lapin 2.150 gr.	25'	1,93	
0,04 gr. p. kg. i/v	1 h. 25	2,23	+ 90,5 %
	2 h. 55	1,19	
	4 h. 15	1,48	
	5 h. 05	1,20	
EXP. 14	— 10'	0,98	
Lapin 2.400 gr.	15'	1,48	
0,04 gr. p. kg. i/v	45'	1,62	
	1 h. 40	2,37	
	2 h. 50	2,38	
	3 h. 50	2,88	+ 193,8 %
	6 h. 05	1,29	
EXP. 15	— 25'	0,93	
Lapin 2.000 gr.	20'	1,11	
0,04 gr. p. kg. i/v	1 h. 10	1,24	+ 26,5 %
	2 h. 20	1,16	
	5 h. 20	0,86	
EXP. 16	— 15'	1,04	
Lapin 2.900 gr.	30'	1,09	
Témoin	2 h. 30	1,16	+ 11,5 %
10 cm ³ p. kg.	4 h. 30	0,95	
sérum physiolog.			
EXP. 17	— 20'	0,90	
Lapin 2.500 gr.	1 h. 10	0,67	— 34,3 %
Témoin	1 h. 55	0,88	
10 cm ³ p. kg.	3 h. 40	0,87	
sérum physiolog.			
EXP. 19	— 60'	0,96	
Lapin 2.450 gr.	1 h. 20	1,16	
Témoin	4 h. 30	1,20	+ 25 %
10 cm ³ p. kg.			
sérum physiolog.			

Nous pouvons grouper les résultats comme suit :

TABLEAU II

ACTION DE LA THEOPHYLLINE SUR LA GLYCEMIE DU LAPIN

EXP.	DOSE DE THÉOPHYLLINE PAR KILO	VARIATION MAX. DE LA GLYCÉMIE EN % PAR RAP. AU NORMAL	TEMPS CORRESPON- DANT A CETTE VARIATION MAXIMA
1	0,01	+ 113,4	50'
2	0,01	+ 39,6	3 h. 40
3	0,01	+ 58,1	3 h. 45
4	0,01	+ 155,9	1 h. 48
5	0,02	+ 73,3	4 h. 35
6	0,02	+ 36,6	25'
7	0,02	+ 51,4	1 h. 02
8	0,02	+ 33,6	4 h. 20
30	0,02	+ 18,9	1 h. 40
31	0,02	+ 17,8	1 h. 05
9	0,04	+ 56,2	45'
10	0,04	+ 225	1 h. 40
11	0,04	+ 71	5 h. 17
12	0,04	+ 61	43'
13	0,04	+ 90,5	1 h. 25
14	0,04	+ 193,8	3 h. 50
15	0,04	+ 26,5	1 h. 10

EXP. TÉMOIN

16	10 cm ³ sérum physiologique	+ 11,5	2 h. 30
17	10 cm ³ sérum physiologique	— 34,3	1 h. 10
19	10 cm ³ sérum physiologique	+ 25	4 h. 30

L'étude attentive de ces tableaux nous montre que :

1. - Dans tous les cas, sans exception, la théophylline a provoqué de l'hyperglycémie. Dans un seul cas (exp. 7) celle-ci a été précédée d'une légère hypoglycémie.

2. - L'hyperglycémie se manifeste très vite : on la constate dès le premier prélèvement après l'injection de théophylline. Le temps au bout duquel elle atteint son maximum est extrêmement variable; suivant l'animal en expérience, il va de 25 minutes (exp. 6) à 5 h. 17 (exp. 11), et ne paraît pas en rapport avec la dose injectée.

3. - L'hyperglycémie obtenue n'est pas, elle non plus, proportionnelle à la dose de théophylline injectée, puisqu'elle est en moyenne :

de 91,75 %	pour une dose de 0,01 gr. par kilo
de 38,6 %	— — — 0,02 » —
de 103,4 %	— — — 0,04 » —

MECANISME DE CETTE HYPERGLYCEMIE.

L'hyperglycémie produite par la théophylline est-elle d'origine centrale ou périphérique ?

Senga Haruyoshi [94] pense qu'elle est d'origine centrale, ainsi que celle produite par la caféine et la théobromine, mais nous ne savons pas sur quels faits cet auteur appuie ses conclusions.

Comme élément de différenciation entre les effets centraux et périphériques, nous avons eu recours à l'action de la spartéine, comme l'ont déjà fait pour d'autres corps R. Hazard [42-43-49] et Ch. Vaille [103]. Ces auteurs ont en effet montré que la spartéine supprime les hyperglycémies d'origine centrale, tandis qu'elle laisse inchangées celles qui ont une origine périphérique post-ganglionnaire, et que l'on a en elle un précieux « réactif de différenciation des hyperglycémies ».

Voici comment nous opérons. Nous injectons à l'animal à jeun 0,01 gr. par kilo de sulfate de spartéine en solution à 1 p .100 par la voie intra-veineuse, et 0,02 gr. par kilo par la voie sous-cutanée.

L'injection intra-veineuse a pour but de réduire la phase de légère hyperglycémie suivie d'une hypoglycémie peu importante que provoque l'injection sous-cutanée de spartéine (R. Hazard et R. Lardé [48]).

On peut ainsi faire très vite après cette double injection un premier prélèvement de sang qui donnera la glycémie initiale.

On injecte ensuite à l'animal, par la voie intra-veineuse, 0,01 gr. par kilo de théophylline en solution aqueuse comme précédemment; il nous a semblé inutile d'injecter des doses plus fortes puisqu'elles ne produisent pas d'hyperglycémie plus marquée.

Nous suivons alors l'évolution de la glycémie en maintenant l'organisme sous l'influence de la spartéine par une nouvelle injection sous-cutanée de 0,02 gr. par kilo de sulfate de spartéine faite environ une heure après l'injection de théophylline.

Dans la première expérience seulement nous n'avons pas fait de nouvelle injection après théophylline.

Le tableau suivant donne le résumé des 10 expériences faites et des résultats obtenus.

Les temps sont indiqués en minutes et heures avant (— *n*) et après (*n*) l'injection de théophylline.

TABLEAU III

VARIATIONS DE LA GLYCÉMIE SOUS L'INFLUENCE DE LA THEOPHYLLINE
EN INJECTION INTRA-VEINEUSE, CHEZ L'ANIMAL SPARTEINISE

	TEMPS	GLYCÉMIE	VARIATION MAXIMA DE LA GLYCÉMIE
EXP. 20			
Lapin 2.900 gr.	— 3'	0,91	
	20'	0,98	
	1 h. 15	1,11	
	1 h. 45	1,13	
	2 h. 45	1,14	+ 25,2 %
Injections :			
— 10' sulfate de spartéine.....		0,02 gr. p. kg.	s/c
— — —		0,01 gr. p. kg.	i/v
0 h. théophylline.		0,01 gr. p. kg.	i/v
EXP. 21	— 5'	1,11	
Lapin 2.500 gr.	15'	1,06	
	50'	1,32	
	1 h. 25	2,11	
	2 h. 40	2,12	+ 90,9 %
	5 h. 20	2,12	
Injections :			
— 30' sulfate de spartéine.....		0,02 gr. p. kg.	s/c
— — —		0,01 gr. p. kg.	i/v
0 h. théophylline.		0,01 gr. p. kg.	i/v
55' sulfate de spartéine.....		0,02 gr. p. kg.	s/c
EXP. 22	— 5'	1,12	
Lapin 2.670 gr.	25'	0,91	
	1 h. 05	0,83	— 25,8 %
	2 h. 05	1,03	
	3 h.	0,88	
	5 h. 40	0,91	
Injections :			
— 20' sulfate de spartéine.....		0,02 gr. p. kg.	s/c
— — —		0,01 gr. p. kg.	i/v
0 h. théophylline.		0,01 gr. p. kg.	i/v
1 h. 30 sulfate de spartéine.....		0,02 gr. p. kg.	s/c

	TEMPS	GLYCÉMIE	VARIATION MAXIMA DE LA GLYCÉMIE	
Exp. 23	— 10'	1,14		
Lapin 3.050 gr.	32'	1,25	+	9,6 %
	47'	0,90	—	21 %
	1 h. 20	0,96		
	1 h. 50	1,04		
	2 h. 50	0,91		
	4 h. 20	1 gr.		

Injectons :

— 22' sulfate de spartéine.....	0,02 gr. p. kg.	s/c
— — — — —	0,01 gr. p. kg.	i/v
0 h. théophylline.	0,01 gr. p. kg.	i/v
1 h. 20 sulfate de spartéine.....	0,02 gr. p. kg.	s/c

Exp. 24	— 5'	1,16		
Lapin 2.500 gr	15'	1,08		
	45'	1,07		
	2 h.	1,10		
	3 h.	1 gr.		
	4 h. 50	0,97	—	16,3 %

Injectons :

— 28' sulfate de spartéine.....	0,02 gr. p. kg.	s/c
— — — — —	0,01 gr. p. kg.	i/v
0 h. théophylline.	0,01 gr. p. kg.	i/v
2 h. sulfate de spartéine.....	0,02 gr. p. kg.	s/c

Exp. 25	— 15'	1,67		
Lapin 3.650 gr.	30'	2,40		
	1 h. 20	2,41	+	44,3 %
	1 h. 55	2,22		
	3 h. 30	1,90		

Injectons :

— 1 h. 20 sulfate de spartéine.....	0,02 gr. p. kg.	s/c
— — — — —	0,01 gr. p. kg.	i/v
0 h. théophylline.	0,01 gr. p. kg.	i/v
1 h. 20 sulfate de spartéine.....	0,02 gr. p. kg.	s/c

		TEMP S	GLYCÉMIE	VARIATION MAXIMA DE LA GLYCÉMIE
		—	—	—
EXP. 26		— 5'	0,82	
Lapin 2.000 gr.		30'	1,10	+ 25,4 %
		1 h.	0,88	
		1 h. 35	0,83	
		2 h. 10	0,82	
		3 h. 40	0,74	— 9,7 %

Injecti ons :

— 25'	sulfate de spartéine.....	0,02 gr. p. kg.	s/c
—	—	0,01 gr. p. kg.	i/v
0 h.	théophylline.	0,01 gr. p. kg.	i/v
1 h.	sulfate de spartéine.....	0,02 gr. p. kg.	s/c

EXP. 27		— 10'	1,17	
Lapin 2.500 gr.		20'	1,06	
		1 h. 10	0,95	— 18,8 %
		2 h.	0,95	
		3 h.	1,03	
		3 h. 55	1,19	

Injecti ons :

— 25'	sulfate de spartéine.....	0,02 gr. p. kg.	s/c
—	—	0,01 gr. p. kg.	i/v
0 h.	théophylline.	0,01 gr. p. kg.	i/v
1 h. 10	sulfate de spartéine.....	0,02 gr. p. kg.	s/c

EXP. 28		— 10'	0,78	
Lapin 2.160 gr.		20'	0,80	
		40'	0,82	+ 5,1 %
		1 h. 10	0,78	
		1 h. 45	0,75	
		3 h. 25	0,74	— 5,1 %

Injecti ons :

— 30'	sulfate de spartéine.....	0,02 gr. p. kg.	s/c
—	—	0,01 gr. p. kg.	i/v
0 h.	théophylline.	0,01 gr. p. kg.	i/v
50'	sulfate de spartéine.....	0,02 gr. p. kg.	s/c

	TEMPS	GLYCÉMIE	VARIATION MAXIMA
			DE LA GLYCÉMIE
Exp. 29	— 7'	0,91	
Lapin 2.600 gr.	23'	0,87	
	48'	0,77	— 15,3 %
	1 h. 23	0,96	
	2 h. 10	0,96	
	3 h.	1,16	+ 27,4 %

Injectons :

— 19'	sulfate de spartéine.....	0,02 gr. p. kg.	s/c
—	—	0,01 gr. p. kg.	i/v
0 h.	théophylline.	0,01 gr. p. kg.	i/v
1 h. 28	sulfate de spartéine.....	0,02 gr. p. kg.	s/c

De même que précédemment, nous grouperons dans un court tableau le résumé de ces résultats :

TABLEAU IV

ACTION DE LA THEOPHYLLINE SUR LA GLYCÉMIE,
CHEZ LE LAPIN SPARTEINISE

Exp.	DOSE DE THÉO- PHYLLINE PAR KG. D'ANIMAL	VARIATION DE LA GLYCÉMIE %	TEMPS AU BOUT DUQUEL LA VARIATION EST MAXIMA
20	0,01	+ 25,2	2 h. 45
21	0,01	+ 90,9	2 h. 40
22	0,01	— 25,8	1 h. 05
23	0,01	+ 9,6	32'
		— 21	47'
24	0,01	— 16,3	4 h. 50
25	0,01	+ 44,3	1 h. 20
26	0,01	+ 25,4	30'
		— 0,7	3 h. 40
27	0,01	— 18,8	1 h. 10
28	0,01	+ 5,1	40'
		— 5,1	3 h. 25
29	0,01	— 15,3	48'
		+ 27,4	3 h.

A la lecture comparée de ce tableau et du tableau II, on constate que l'hyperglycémie par la théophylline, lorsqu'elle subsiste en présence de spartéine, est beaucoup moins importante qu'en l'absence de cet alcaloïde. Deux cas aberrants : celui de l'expérience 21, qui a montré une hyperglycémie très notable mais tardive, et celui de l'expérience 25, où l'hyperglycémie a été assez notable et prolongée.

Dans quelques expériences, où ne subsistait qu'une légère hyperglycémie, celle-ci a fait place bientôt à une hypoglycémie, soit spontanément (exp. 23), soit après la seconde injection de spartéine (exp. 26 et 28).

Dans trois cas enfin (exp. 22, 24, 27) on a observé seulement une hypoglycémie, faible sans doute, mais nette.

De même qu'après théophylline seule, le temps nécessaire à la variation maxima de la glycémie est essentiellement variable.

En résumé l'hyperglycémie produite par la théophylline est, sinon supprimée, du moins fortement diminuée par la spartéine.

Son origine centrale vraisemblable demanderait à être confirmée en constatant qu'elle est supprimée chez l'animal soumis à la surrénalectomie double, comme Nishi [79] l'a fait pour la caféine.

Le manque d'animaux ne nous a pas permis de le faire.

Il semble néanmoins que l'on puisse conclure que la théophylline exerce, comme la caféine et la théobromine, une action hyperglycémiant par un mécanisme central.

CHAPITRE VII

Action sur la chlorémie et la réserve alcaline

Nous avons, au chapitre IV, analysé l'action excitante de la théophylline sur la respiration ; d'autre part son action diurétique, que nous allons étudier dans un autre chapitre, entraîne une élévation considérable de l'excrétion des chlorures (Möller [75]) et paraît due, au moins partiellement, à une augmentation de la perméabilité cellulaire et à une mobilisation de l'eau et des électrolytes fixés dans les tissus (M. Tiffeneau [102]).

Telles sont les raisons essentielles qui nous ont poussé à étudier les modifications que pouvait produire la théophylline sur la chlorémie et la réserve alcaline du lapin normal.

Différents auteurs : Nonnenbruch [80], J. Bauer et B. Aschner [5], Möller [75], Fulton, Van Auken, Parsons et Davenport [35], Hansen, Fosdick et Dragsfædt [41], Kimura Toshita [59], G. Curtis [21, 22, 23], K.-A. Winter [107] ont recherché l'action de cette purine sur la chlorémie, mais, outre que la plupart d'entre eux utilisent des combinaisons telles que la théophylline-éthylènediamine, qui n'ont pas forcément une action identique à celle de la théophylline, aucun d'eux, sauf Biancardi [9], opérant dans des conditions bien particulières, ne semble s'être intéressé aux modifications du rapport érythro-plasmatique qui peuvent survenir.

Quant aux modifications de la réserve alcaline, elles ont été étudiées par G. Gottsegen [37] et par E. Zunz et E. Craiciunescu [109] sous l'influence de l'aminophylline, ainsi que par L. Charon [20] sous l'influence de la théophylline-diéthyl-

nolamine. Ce dernier a bien fait l'étude séparée des constituants de la théophylline-diéthanolamine sur la réserve alcaline, mais en utilisant pour la théophylline une solution à 2 p. 100 de cette purine dans la soude, ce qui, à notre avis, peut être une grave cause d'erreur.

Nous avons effectué la détermination concomitante du rapport chloré et de la réserve alcaline.

Nous avons utilisé la solution de théophylline à 1 p. 250 dans l'eau rendue isotonique par addition de 8 p. 1.000 de chlorure de sodium.

Etant donné le volume relativement important de sang (12 à 15 cm³) nécessaire à ces dosages, nous n'avons jamais fait que deux prélèvements à un même animal pour la chlorémie et la réserve alcaline.

Nous avons ainsi dû nous contenter d'un dosage témoin avant injection et un dosage fait un temps variable après l'injection.

Aussi avons-nous multiplié les expériences, en faisant le prélèvement à des temps variables après l'injection pour une même dose de théophylline, d'une part, et en augmentant progressivement les doses d'autre part.

Nous avons ainsi étudié successivement l'action du produit après injection intra-veineuse de 0,01, 0,02 et 0,04 gr. par kilo d'animal.

Ceci nécessitait, pour la dose de 0,04 gr., l'injection de 10 cm³ par kilo de la solution à 1 p. 250, c'est-à-dire d'un volume relativement considérable, aussi nous a-t-il paru intéressant de répéter l'injection d'un même volume d'eau salée à 8 p. 1.000 à quelques animaux témoins : nous avons pu constater ainsi des variations à la vérité assez faibles de la chlorémie et de la réserve alcaline produites par l'injection d'eau salée seule.

Les dosages ont été effectués pour le chlore suivant la méthode de Vaille et Hauteville [104] modifiée en tenant compte des conseils de Chabanier, Guillaumin, Laudat, M.

Lévy, Paget et Vaille [17] et suivant la méthode de Van Slyke pour la réserve alcaline.

Voici les résultats obtenus :

VARIATIONS DE LA RÉSERVE ALCALINE, DE LA CHLORÉMIE
ET DU VOLUME GLOBULAIRE SOUS L'INFLUENCE
DE LA THÉOPHYLLINE EN INJECTION INTRAVEINEUSE

Exp. N°		RÉSERVE ALCALINE	CHLORE TOTAL	CHLORE PLASMA- TIQUE	CHLORE GLOBU- LAIRE	RAPPORT Cl G Cl P	VOLUME GLOBU- LAIRE
2	Normal	32	2,96	3,76	1,83	0,48	415
	15 min. après 0,01 gr. p. kg.	39	3,15	3,69	2,21	0,59	366
3	Normal	36	3,01	3,62	1,95	0,53	365
	30 min. après 0,01 gr. p. kg.	31	3,08	3,62	2,09	0,57	354
1	Normal	39,7	3,30	3,90	2,13	0,54	334
	50 min. après 0,01 gr. p. kg.	26	3,26	3,62	2,15	0,59	246
4	Normal	52	2,98	3,48	1,95	0,56	328
	1 h. 48 après 0,01 gr. p. kg.	47	3,19	3,69	1,89	0,51	280
7	Normal	42	3,12	3,97	2,12	0,53	465
	24 min. après 0,02 gr. p. kg.	34	3,12	3,76	2,25	0,59	360
6	Normal	38	3,09	3,76	2,02	0,53	386
	35 min. après 0,02 gr. p. kg.	22	3,36	3,90	2,48	0,63	383
5	Normal	48	2,97	3,27	2,31	0,70	320
	55 min. après 0,02 gr. p. kg.	34	2,87	3,26	2,05	0,62	326
8	Normal	40	3,26	3,76	2,24	0,59	330
	1 h. 35 après 0,02 gr. p. kg.	47	3,22	3,69	2,16	0,58	310
14	Normal	49	3,12	3,62	2,23	0,61	300
	15 min. après 0,04 gr. p. kg.	46	3,08	3,55	2,15	0,60	330

Exp. N°		RÉSERVE ALCALINE	CHLORE TOTAL	CHLORE PLASMA- TIQUE	CHLORE GLOBU- LAIRE	RAPPORT Cl G Cl P	VOLUME GLOBU- LAIRE
15	Normal	41	3,15	3,83	2,07	0,54	390
	20 min. après 0,04 gr. p. kg.	31	3,19	3,62	2,31	0,63	338
9	Normal	46	3,05	3,62	1,91	0,52	335
	45 min. après 0,04 gr. p. kg.	44	2,80	3,40	1,78	0,52	365
10	Normal	56	3,44	4,11	2,29	0,55	370
	45 min. après 0,04 gr. p. kg.	42	3,26	3,76	2,29	0,60	240
12	Normal	45	3,09	3,69	1,90	0,51	336
	1 h. 13 après 0,04 gr. p. kg.	38,8	2,76	3,40	1,55	0,45	353
11	Normal	27	2,83	3,76	2,20	0,61	400
	1 h. 32 après 0,04 gr. p. kg.	21,6	2,86	3,69	1,49	0,40	377
19	<i>Témoins</i> Inject. de 10 cm ³ p. kg. d'eau sa- lée à 8 p. 1.000						
	Normal	42	2,73	3,48	1,90	0,54	480
	20 minutes après l'injection	50	3,01	3,40	2	0,58	300
16	Normal	41					
	30 minutes après l'injection	43					
17	Normal	52	2,86	3,55	1,55	0,43	353
	1 h. 10 après l'injection	56	3,02	3,48	1,80	0,51	276
18	Normal	26	2,98	3,40	2,13	0,62	333
	1 h. 50 après l'injection	32	2,94	3,26	2,03	0,62	261

Quelles conclusions pouvons-nous tirer de la lecture attentive de ce tableau ?

1. En ce qui concerne la réserve alcaline, nous constatons qu'elle a diminué dans la grande majorité des cas (sur 14 expériences : 10 diminutions nettes, 2 très faibles et 2 augmentations).

La quantité relativement importante de chlorure de sodium injectée pour une dose de théophylline de 0,04 gr. par kilo ne paraît pas entacher d'erreur les résultats obtenus puisque les témoins ayant reçu la même quantité de chlorure de sodium voient leur réserve alcaline légèrement augmentée.

Notons que G. Gottsegen [37] au contraire avait observé une augmentation de la réserve alcaline avec la théophylline-éthylènediamine, ainsi que E. Zunz et E. Craciunescu [109], qui ont utilisé cette même combinaison, en injection intraveineuse, à des doses allant de 0,01 à 0,03 gr. par kilo.

Quant à L. Charon [20], travaillant sur la théophylline-diéthanolamine, il a lui aussi constaté une élévation, assez faible du reste, de la réserve alcaline pour des doses de 0,01 gr. et de 0,02 gr. de ce composé par kilo. A la dose de 0,03 gr. par kilo, il note des mouvements convulsifs de l'animal et un abaissement de la réserve alcaline dans deux cas sur trois. Il obtient des résultats analogues avec le théophyllinate de soude.

Nous n'avons pas observé pour notre part les mouvements convulsifs que décrit Charon, même à la dose de 0,04 gr. par kilo, et il paraît certain par ailleurs que les corps à réaction alcaline utilisés par ces différents auteurs pour dissoudre la théophylline sont susceptibles d'augmenter à eux seuls la réserve alcaline, augmentation que Charon a du reste vérifiée pour la diéthanolamine.

2. - Quant aux variations du rapport chloré, elles sont trop inconstantes pour qu'on puisse en tirer une conclusion : tout au plus semble-t-il y avoir une tendance à l'élévation du rapport chloré aux doses faibles (0,01 et 0,02 gr. par kilo). Du reste nous constatons des variations du même ordre de grandeur après injection de chlorure de sodium, chez les

témoins; il nous est donc impossible dans ces conditions d'attribuer à la théophylline une action bien définie sur le rapport chloré.

On pouvait penser *a priori* observer un certain degré d'alcalose gazeuse dans la majorité des cas après injection de théophylline, par suite de son action analeptique respiratoire, étant donné que l'hyperpnée volontaire entraîne l'alcalose gazeuse, et que le même fait peut s'observer avec des excitants respiratoires, comme la lobéline.

On sait que l'alcalose gazeuse est caractérisée par un abaissement à la fois de la réserve alcaline et du rapport chloré érythro-plasmatique : s'il y a bien eu diminution de la première, nous ne pouvons en dire autant pour le second.

Les auteurs que nous avons cités et qui se sont occupés de la chlorémie après injection de théophylline sont loin d'être d'accord sur la question : J. Bauer et B. Aschner [5] constatent chez l'homme, après théophylline une augmentation, après aminophylline une baisse du chlorure de sodium dans le sérum, ceci après injection intraveineuse de ces composés.

Mais, après absorption buccale, chez des malades, ils ont observé une forte diurèse alors même que le taux de NaCl sérique est resté extraordinairement constant.

Curtis [21-22-23] a observé le passage constant des chlorures tissulaires dans le sang au cours de la diurèse provoquée par les dérivés puriques. Möller [75] observe lui aussi une augmentation du taux des chlorures du plasma après théophylline. Fulton et ses collaborateurs [35] parlent d'une diminution des chlorures sanguins après théophylline-acétate de sodium et théophylline-éthylènediamine ; Kimura Toshita [59] également, d'une diminution de la chlorémie après théophylline, ainsi que K.-A. Winter [107] chez le rat après aminophylline, diminution d'ailleurs passagère d'après ce dernier auteur.

Par contre Nonnenbruch [80] sur le lapin, après théophylline, constate que les variations de NaCl sérique sont toujours faibles, sans rien de typique. Hansen, Fosdick et Drags-

tedt [41] chez le chien n'observent pas de variation des chlorures du sang après théophylline-éthylènediamine.

Biancardi [9], opérant sur l'homme et avec de très faibles quantités de théophylline : 0,0005 gr. injectée par la voie sous-cutanée, simultanément à de grosses quantités de sérum salé isotonique (500 cm³) par la voie intra-veineuse, constate que le rapport chloré reste inchangé.

Blumgart, Gilligan, Lévy, Brown et Volk [11], enfin, n'ont constaté, eux non plus, en opérant sur l'homme normal, aucune variation appréciable dans la teneur en ions Na et Cl du sérum pendant ou après la diurèse chez leurs sujets.

Notons que, à notre avis, ces divergences peuvent s'expliquer :

1. — par l'inconstance de l'action excitante de la théophylline sur la respiration, chez l'animal normal, comme nous l'avons signalé précédemment ;

2. — par la complexité de son action qui porte à la fois sur la respiration et sur la diurèse, la diurèse étant surtout augmentée en ce qui concerne l'excrétion de l'eau et des chlorures, comme cela s'observe du reste avec les corps puriques en général et comme l'ont signalé entre autres Möller [75], Kimura Toshita [59], Fulton et ses collaborateurs [35].

3. — par le fait que la théophylline déterminerait une augmentation du passage de l'eau et des chlorures des tissus dans le sang, selon Möller [75], Biancardi [9] et Nonnenbruch [80], antérieurement à la diurèse proprement dite, d'après Riesen [91], puis une concentration du sang, selon Neuschloss [78] et Kimura Toshita [59].

Ajoutons, pour être complet, que J. Bauer et B. Aschner [5] considèrent qu'aucun parallèle n'existe entre les effets diurétiques et la quantité d'eau et de chlorure de sodium déplacés entre sang et tissus.

Aschner et Buechler, cités par M. Tiffeneau [102], semblent d'un avis opposé.

Nous reviendrons, du reste, plus longuement sur cette question dans le chapitre qui traite de l'action diurétique de la théophylline.

En résumé, quoi qu'il en soit de cette dernière question, il n'est pas étonnant, suivant que l'une ou l'autre des actions de la théophylline aura été prépondérante, suivant aussi le temps de prélèvement après l'injection et la dose injectée, de constater une variation dans un sens ou dans l'autre du rapport chloré érythro-plasmatique, la réserve alcaline étant, nous le répétons, dans 12 expériences sur 14, abaissée (10 cas) ou inchangée (2 cas).

Or, d'après Ambard, toute chute de la réserve alcaline, quelles que soient les circonstances dans lesquelles on l'observe, n'est pas autre chose que l'indice d'une hyperventilation, ou plutôt sa conséquence, comme le rapportent Chabanier et Lobo-Onell [18].

CHAPITRE VIII

Action sur le muscle strié

Nous avons été amené, avec R. Hazard [45-46], à étudier l'action de la théophylline sur la chronaxie des muscles strié et lisse : il était d'autant plus intéressant d'entreprendre ce travail que les accidents que nous avons constatés au cours de l'intoxication par la théophylline nous permettaient de penser qu'elle possédait une action musculaire directe.

D'autre part, Mme M. Lapique et F. Vahl [63] avaient pu ranger la caféine dans le groupe des composés à action biphasique de L. Lapique [62] capables, à certaines concentrations, d'abaisser, puis d'élever la chronaxie du muscle.

Ces auteurs ont montré, de plus, que la caféine agit sur les muscles d'autant plus facilement que leur chronaxie est plus basse, c'est-à-dire que le gastrocnémien de grenouille est plus sensible à ses effets que le pied d'escargot.

Allait-on retrouver ces deux particularités : action biphasique et action élective pour la théophylline, dont nous avons pu voir au cours des précédents chapitres que beaucoup des effets physiologiques rappellent ceux de la caféine ?

Action sur la chronaxie du gastrocnémien de grenouille

CONDITIONS EXPÉRIMENTALES.

Nous avons étudié, par la méthode des condensateurs en utilisant le montage habituel donné par L. Lapique [61], les variations de la chronaxie du gastrocnémien et en même temps celles du sciatique isolé de *Rana esculenta*, sous l'influence de solutions de théophylline dans le Ringer, solutions dont le titre a varié de 1 p. 100.000 à 1 p. 250. Nous avons employé pour le Ringer la formule de J. Régner [88], mais en partant de deux solutions concentrées que l'on dilue extemporanément, ce qui permet de renouveler fréquemment la solution II (bicarbonate de soude) pour éviter toute altération.

Nous préparons donc :

Solution I :

Chlorure de sodium.....	65 gr.
Chlorure de potassium	1,40
Chlorure de calcium.....	1,20
Phosphate monosodique cristallisé..	0,10
Eau distillée, q. s. p.....	1.000 cc.

Solution II :

Bicarbonate de sodium.....	2 gr.
Eau distillée, q. s. p.....	100 cc.

et nous mélangeons :

Solution I	100 cc.
Solution II	10 cc.
Eau distillée, q. s. p.....	1.000 cc.

pour obtenir un litre de solution de Ringer.

RÉSULTATS OBTENUS.

Gastrocnémien :

La concentration minima active est voisine de 1 p. 20.000.

Pour des concentrations inférieures, nous avons observé quelques variations de la chronaxie ; mais l'action est dans

l'ensemble inconstante et ne nous permet pas de tirer une conclusion générale.

A 1 p. 20.000, par contre, nous avons enregistré déjà, à côté de quelques résultats négatifs ou de quelques actions très faibles (exp. I), un abaissement de la chronaxie jusqu'à la moitié de sa valeur normale (exp. II), suivie ou non d'un retour à sa valeur primitive.

L'action biphasique se montre nettement pour des concentrations de 1 p. 10.000, 1 p. 5.000 et 1 p. 4.000 (exp. III). Elle est particulièrement marquée à 1 p. 2.000 : après avoir subi une diminution passagère, la chronaxie prend, au bout de 30 à 60 minutes, une valeur 5 à 6 fois plus élevée qu'au normal (exp. IV) et le muscle cesse de répondre à l'excitation de son **nerf**.

Pour des concentrations supérieures, seule se manifeste une action curarisante, l'élévation de la chronaxie musculaire.

Sciatique :

L'étude sur le sciatique, faite parallèlement à celle sur le gastrocnémien, nous a permis les constatations suivantes :

Les concentrations inférieures à 1 p. 20.000 se montrent inactives ou bien abaissent légèrement la chronaxie du **nerf** (exp. I).

A 1 p. 20.000, 1 p. 10.000, 1 p. 5.000 et 1 p. 4.000 (exp. II), abaissement suivi d'un retour à la normale.

La théophylline se distingue ici de la caféine qui, au moins aux doses faibles, ne modifie pas la chronaxie du **nerf**.

Alors que la concentration de 1 p. 2.000 exerce sur le muscle, comme nous venons de le voir, une action biphasique nette, on voit sous son influence (exp. IV) la chronaxie du **nerf** s'abaisser, puis se relever légèrement et s'abaisser de nouveau de façon durable : le muscle cesse alors de répondre à l'excitation de son **nerf**, comme on l'a dit ci-dessus.

Pour des concentrations plus fortes, le **nerf** devient presque immédiatement inexcitable.

VARIATIONS DE LA CHRONAXIE DU GASTROCNÉMIEN
ET DU SCIATIQUE
SOUS L'INFLUENCE DE LA THÉOPHYLLINE

	NERF		TEMPS	MUSCLE	
	VOLTAGE RHÉOBA- SIQUE (en mill. de la source)	CHRONAXIE (en σ)		VOLTAGE RHÉOBA- SIQUE	CHRONAXIE
I	29	0,48	22 h. 15	160	0,46
	26	0,44	22 h. 37	130	0,49
	<i>Théophylline à 1/20.000</i>				
	25	0,38	22 h. 47	110	0,48
	23	0,20	23 h. 30	210	0,44
	23	0,28	23 h. 50	220	0,44
II	95	0,34	22 h. 14	110	0,63
	<i>Théophylline à 1/20.000</i>				
	78	0,33	22 h. 19	99	0,66
	85	0,36	22 h. 35	150	0,55
	86	0,22	22 h. 55	120	0,36
	77	0,17	23 h. 11	160	0,32
	56	0,35	23 h. 28	140	0,55
III	64	0,34	23 h. 43	160	0,51
	31	0,17	18 h. 05	48	0,15
	35	0,17	18 h. 30	44	0,15
	<i>Théophylline à 1/4.000</i>				
	40	0,16	18 h. 35	48	0,15
	40	0,18	18 h. 50	59	0,15
	44	0,12	19 h. 05	51	0,11
IV	26	0,15	19 h. 20	40	0,24
	26	0,48	15 h. 24	140	0,24
	22	0,44	15 h. 33	110	0,25
	<i>Théophylline à 1/2.000</i>				
	18	0,37	15 h. 42	140	0,17
	12	0,48	15 h. 49	140	0,17
	20	0,37	15 h. 55	100	0,22
	13	0,32	16 h. 17	100	0,28
	11	0,41	16 h. 35	130	0,33
	15	0,30	16 h. 45	130	0,30
	34	0,26	17 h. 50	340	1,48
	26	0,30	18 h. 05	500	1,29
	24	0,22	18 h. 20	370	1,37
	ne répond plus		18 h. 50	350	1,26

En résumé, nous voyons donc que la théophylline exerce, comme la caféine, une action biphasique sur le muscle strié : aux faibles concentrations, en effet, tandis que la chronaxie du nerf diminue, celle du muscle s'abaisse d'abord pour s'élever ensuite nettement. Aux fortes concentrations, le nerf devient inexcitable ; seule se manifeste l'élévation de la chronaxie du muscle.

CHAPITRE IX

Action sur le muscle lisse.

Nous avons étudié l'action de la théophylline sur la chronaxie du pied d'escargot.

CONDITIONS EXPERIMENTALES

Nous avons utilisé le chronaximètre de L. Lapicque et opéré suivant les données classiques. Le pied d'escargot sectionné est laissé au repos pendant deux heures dans un mélange à parties égales d'hémolymphe et de liquide de Ringer.

On le dispose dans une cellule de paraffine sur une plaque d'argent chloruré constituant l'anode, la cathode étant un fil d'argent également chloruré fiché dans le muscle.

La théophylline est dissoute dans le Ringer.

Quant au chronaximètre, nous avons travaillé avec le modèle utilisant deux ouvertures de circuit : le courant passe ainsi dans la préparation depuis l'ouverture d'un premier circuit par lequel la source se ferme dans une résistance de sécurité, jusqu'à l'ouverture d'un second circuit qui est le circuit physiologique.

Cette modification aux premiers chronaximètres de L. Lapicque rend le rhéotome plus précis, ainsi que l'explique dans sa thèse A. Quevauviller [87] qui décrit en détail le fonctionnement de l'appareil.

RESULTATS OBTENUS.

Les concentrations inférieures à 1 p. 20.000 se montrent inactives. A 1 p. 20.000 (exp. I), 1 p. 10.000 (exp. II) et 1 p. 5.000, abaissement de la chronaxie, d'autant plus marqué que la concentration est plus élevée.

A la concentration de 1 p. 1.000, l'action devient biphasique (exp. III), la chronaxie est d'abord abaissée de façon notable, puis, au bout d'un temps variant de 30 minutes à 1 h. 30, elle se relève pour reprendre une valeur normale ou même supérieure à la normale.

VARIATIONS DE LA CHRONAXIE DU PIED D'ESCARGOT
SOUS L'INFLUENCE DE LA THÉOPHYLLINE

EXP.	TEMPS	VOLTAGE RHÉOBASIQUE (EN MILLIÈME DE SA SOURCE)	CHRONAXIE EN °
I	16 h. 30	120	3
	16 h. 45	110	3,4
	<i>Théophylline à 1 p. 20.000</i>		
	17 h. 15	120	2
	17 h. 40	120	1,75
	18 h. 50	120	1,75
II	17 h. 45	160	6
	18 h. 35	170	5,75
	<i>Théophylline à 1 p. 10.000</i>		
	18 h. 45	180	1,8
	Lavage au Ringer		
	21 h. 25	200	5
	<i>Théophylline à 1 p. 10.000</i>		
III	21 h. 40	240	2,5
	21 h. 57	240	2,75
	16 h. 30	270	11,25
	17 h.	270	11,75
	<i>Théophylline à 1 p. 1.000</i>		
	17 h. 04	240	8,75
	17 h. 34	250	8,75
	18 h. 04	270	15
	18 h. 34	260	14,5
	19 h. 04	270	15

Pour des concentrations supérieures (1 p. 250 par exemple) on n'observe plus qu'une élévation de la chronaxie, et le muscle devient rapidement inexcitable.

Si l'on compare les effets de la caféine et de la théophylline, on constate que, contrairement à ce qui se passe avec la caféine, la théophylline agit à concentration à peu près égale sur les deux variétés de muscle.

Cependant, la concentration nécessaire pour obtenir l'action biphasique est un peu plus élevée pour le pied d'escargot (1 p. 1.000) que pour le gastrocnémien (1 p. 2.000).

Ajoutons que nous avons observé pour les concentrations actives, aussi bien sur le muscle strié que sur le muscle lisse, un gonflement très net du muscle au moment de l'abaissement de la chronaxie, et au contraire sa contraction et sa rigidité lors de l'élévation terminale de la chronaxie.

Ce fait, qui montre bien la concordance souvent signalée par L. Lapicque entre les phénomènes d'imbibition et les variations de la chronaxie, avait déjà été observé pour la caféine par Mme M. Lapicque et F. Vahl.

Ces résultats nous permettent de conclure que la théophylline agit à concentration à peu près égale sur le pied d'escargot et sur le gastrocnémien, ce qui la sépare de la caféine. Mais, comme celle-ci, elle exerce sur le pied d'escargot aux faibles concentrations une action biphasique: abaissement puis élévation de la chronaxie; aux fortes concentrations, elle l'élève seulement.

CHAPITRE X

Action sur la diurèse

L'action diurétique de la théophylline est loin de constituer un fait nouveau, puisque c'est par cette propriété qu'elle s'est d'abord imposée à l'attention des médecins et des expérimentateurs.

De nombreux travaux ont du reste cherché à élucider le mécanisme intime de cette action diurétique : notons ceux de Nonnenbruch [80], J. Bauer et B. Aschner [5], Möller [75], Curtis [21-22-23], Bliss, Richard et Morisson [10], Biancardi [9], P. Meyer [72], Molitor et Pick [74], Fulton, Van Auken, Parsons et Davenport [35], Teploff [101], pour ne citer que les principaux.

Du reste, nous reviendrons sur cette importante question à la fin de ce chapitre.

Nous n'apporterons donc pas une contribution originale très importante sur ce point. Cependant, les mêmes considérations qui nous ont guidé depuis le début de notre travail nous ont amené à reprendre l'étude de cette action diurétique, en utilisant la solution aqueuse de théophylline à 1 p. 250, quelquefois sa solution à 2 ou à 5 p. 100.

A) CONDITIONS EXPERIMENTALES

1. - Nous avons essayé d'étudier tout d'abord les variations de la diurèse après absorption d'eau chez le cobaye et le lapin, en faisant ingérer à l'animal de l'eau pure — expé-

rience témoin — puis de l'eau additionnée d'une certaine quantité de théophylline, ou encore en faisant une injection sous-cutanée de purine, en même temps que l'absorption d'eau *per os*.

Après de nombreux essais, nous avons dû renoncer à ces expériences, étant donné l'inconstance de la diurèse aqueuse, celle-ci étant même assez souvent nulle, malgré l'absorption de quantités d'eau relativement importantes : 40 cm³ chez le cobaye et 100 cm³ chez le lapin.

Nous avons alors essayé de modifier les conditions expérimentales en faisant absorber à l'animal un poids déterminé d'une nourriture riche en eau (salade) pendant plusieurs jours, de façon à déterminer, en recueillant les urines, la diurèse moyenne, pendant un temps donné. Nous avons l'intention de lui faire absorber ensuite de la théophylline, en conservant la même alimentation.

Malheureusement, là aussi, nous nous sommes heurtés à une inconstance de la diurèse telle que nous avons dû abandonner encore cette méthode après de nombreux essais infructueux, la diurèse variant par exemple pour des lots de deux cobayes recevant 400 grammes de laitue par 24 heures, de 148 cm³ à 284 cm³ d'un jour à l'autre.

Enfin, dans une troisième série d'expériences, nous avons essayé d'obtenir des diurèses provoquées chez le lapin par injection intra-veineuse d'une solution de chlorure de sodium à 8 p. 1.000. Là encore, l'inconstance de la diurèse obtenue était telle que nous avons dû abandonner.

2. - Nous avons alors fait porter nos expériences sur le chien. Nous avons employé la technique suivante, qui est classique et dont nous empruntons en partie la description à Dautrebande et Philippot [24] :

Après avoir endormi l'animal par injection intra-veineuse de chloralose (0,10 gr. par kilo) dans la saphène externe, on le place sur le dos. Puis on pratique une incision médiane de la peau, longue de 6 à 8 centimètres, immédiatement au-dessus de la symphyse pubienne. On sépare les masses musculaires au niveau de la ligne blanche. On repère le péri-

toine. On l'ouvre. On dégage la vessie : sur ses faces latérales postérieures, on repère l'origine des deux uretères. On dégage et dénude l'un d'eux par la sonde sur une longueur de 2 à 3 centimètres. On pose sur cet uretère une ligature proche de la paroi vésicale. Au-dessus de celle-ci, par une incision en V, on introduit dans l'uretère une canule large à bout mousse ; on la fixe par un fil. On amorce l'écoulement de l'urine en plaçant à l'extrémité de la canule un petit tube de caoutchouc rempli d'eau et muni d'une canule en verre terminale. Puis on rapproche les deux lèvres de l'incision de la paroi au moyen d'un pince à forcipressure.

Chaque goutte d'urine qui s'écoule tombe sur la cupule d'un rhéographe et s'inscrit par l'intermédiaire d'un tambour de Marey sur le cylindre enregistreur.

Dans la plupart de nos expériences, nous avons en outre placé un oncographe sur le rein correspondant à l'uretère intact pour enregistrer les variations du volume rénal, et nous avons également enregistré la pression carotidienne.

B) RESULTATS OBTENUS

Nous attendons que le débit urinaire soit régularisé et nous injectons par la voie intra-veineuse des doses progressivement croissantes de théophylline.

Dans toutes nos expériences, nous avons constaté :

a) pour de faibles doses de théophylline : une augmentation constante et souvent considérable de la diurèse ;

b) pour des doses plus fortes, *variables, du reste, suivant les animaux*, des phases d'anurie très nettes et nous n'avons trouvé ce phénomène signalé par aucun auteur, à l'exception de Teploff [101] et encore dans des conditions bien particulières sur lesquelles nous reviendrons. Voyons un peu plus en détail ces résultats :

a) Pour une dose de 0,0005 gr. (1), déjà la théophylline

(1) Ici encore, les injections ont été faites par la voie intraveineuse, et les doses se rapportent toutes au kilo d'animal.

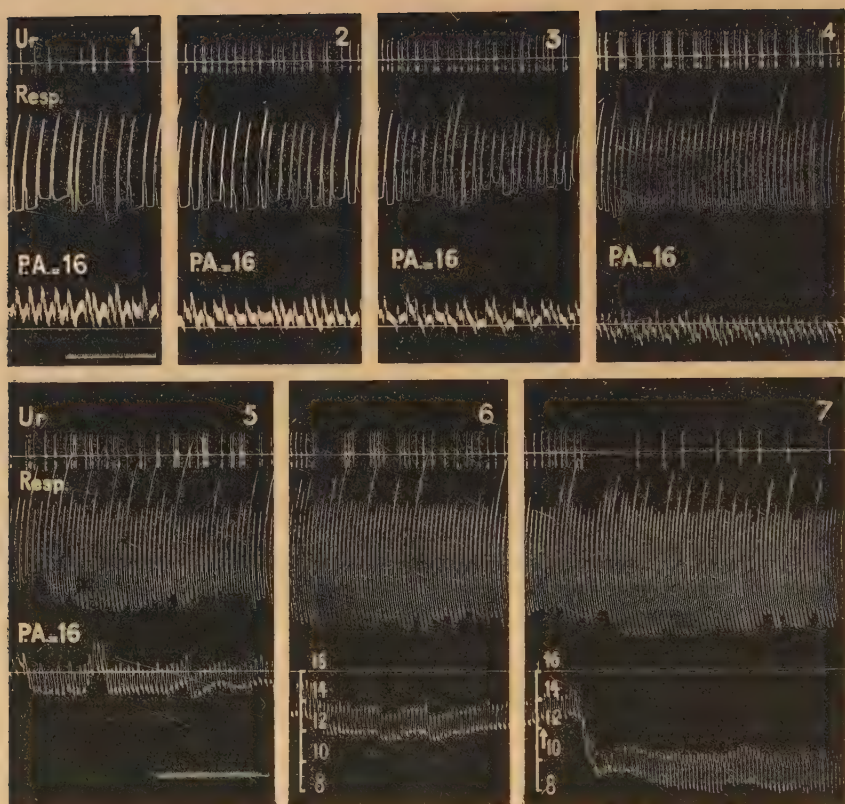


Fig. 15. — ACTION DE LA THÉOPHYLLINE SUR LA RESPIRATION,
LA DIURÈSE ET LA PRESSION ARTÉRIELLE CHEZ LE CHIEN

Chien ♂, 18 kg. 400 ; vagues intacts. Ur. = inscription du débit urinaire au moyen du rhéographe. Resp. = inscription des mouvements respiratoires par le pneumographe de Marey. En dessous, pression carotidienne avec trait repère à 16 cm. de Hg. En bas, à droite, les temps en secondes.

En 1, débit urinaire, respiration et pression artérielle chez l'animal endormi par 0,10 gr. de chloralose par kg.

En 2, après injection de 0,001 gr. de théophylline par kg.

En 3, après une nouvelle injection de 0,002 gr. de théophylline par kg.

En 4, 8 minutes après une nouvelle injection de 0,005 gr. de théophylline par kg. et de 3,6 cm³ d'eau salée.

En 5, après une nouvelle injection de 0,01 gr. de théophylline.

En 6, après injection d'une nouvelle dose de 0,02 gr. de théophylline par kg. (en deux fois).

En 7, après une nouvelle injection de 0,05 gr. de théophylline par kg. (soit au total 0,088 gr. de théophylline par kg.).

(Tracé réduit de 2/5)

a produit, dans un cas, une augmentation de la diurèse qui est passée de une goutte (au normal) à deux gouttes par minute, immédiatement après l'injection puis trois gouttes 10 minutes après.

— Pour une dose de 0,001 gr., en général, la diurèse passe du simple au double.

— Pour une dose de 0,004 gr. au total (0,001, puis 0,001, puis 0,002), la diurèse est passée de une goutte et demie par minute (au normal) à 5 gouttes, soit un accroissement de 233 %.

Pour une même dose de 0,004 gr. au total (par doses fractionnées), dans une autre expérience, la diurèse est passée de une à huit gouttes par minute, presque immédiatement après l'injection ; 5 minutes après, elle est encore de sept gouttes. Chez ce même animal, une nouvelle injection de 0,005 gr. fait simplement passer de nouveau la diurèse à huit gouttes.

Pour des doses plus élevées (0,01 gr. au total, dont une injection de 0,005 gr.), nous constatons que la diurèse se produit par série de deux ou trois gouttes (fig. 15).

b) Pour des doses totales variables, qui ont été de :

0,009 gr. par kg	dans l'expérience n° 9
0,01 gr. —	— n° 7
0,038 gr. —	— n° 4 (fig. 15-16)
0,051 gr. —	— n° 6

nous avons vu apparaître des périodes d'anurie, qui durèrent un temps variant entre 20 secondes et 2 minutes, et pouvant atteindre 4 minutes et plus pour des doses plus élevées ; ces périodes n'ont pas été accompagnées de variations brusques de la pression artérielle, pas plus que du volume du rein au tracé oncographique.

Nous donnons, du reste, ci-joint, la courbe de la diurèse obtenue dans l'une de nos expériences (fig. 16).

Nous avons dit que Teploff [101] avait observé le même phénomène, mais dans des conditions assez différentes que voici : étudiant les variations que subissent les colorations vitales par le carmin après administration de théophylline,

cet auteur constate, après administration de petites doses répétées de théocine pendant une assez longue durée, un arrêt de la diurèse, et de l'anurie : dans ce cas, les capillaires des glomérules sont complètement bouchés par une masse homogène d'un rouge vif; l'auteur en conclut à une transformation du plasma sanguin et à une variation du fonctionnement de l'endothélium vasculaire.

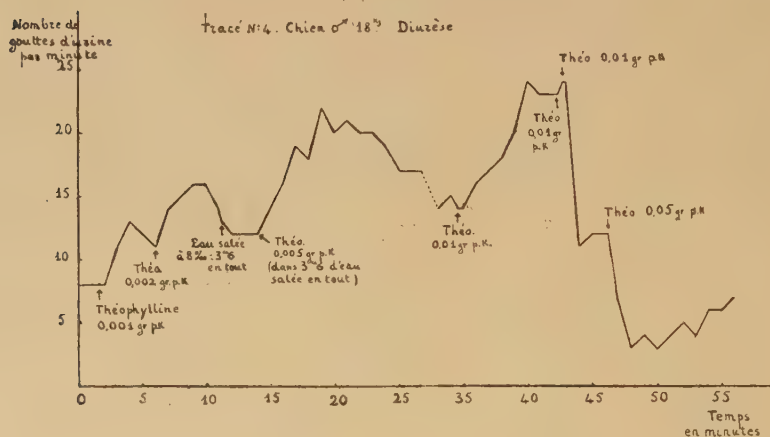


Fig. 16. — ACTION DE LA THÉOPHYLLINE SUR LA DIURÈSE
CHEZ LE CHIEN

Courbe du débit urinaire par minute

Chien ♂, 18 kg. 400. Inscription du débit urinaire au moyen du rhéographe (voir fig. 15).

En abscisses, les temps en minutes.

En ordonnées, le nombre de gouttes d'urine tombant sur la cupule du rhéographe en une minute.

Produits injectés et doses portées en face des ↑ sur la courbe.

On peut voir là une explication possible de cette anurie que nous avons nous-même observée et qui paraît varier dans une forte mesure suivant la susceptibilité individuelle de l'animal en expérience.

C) CARACTERES DE LA DIURESE PAR LA THEOPHYLLINE

La diurèse par la théophylline se caractérise par l'augmentation de l'élimination de l'eau et en outre par une élévation considérable de l'excrétion urinaire de l'ion chlore.

Plusieurs auteurs sont d'accord sur ce point.

Citons en particulier : Möller [75] qui insiste sur le fait que l'excrétion des chlorures est indépendante de l'élimination de l'eau ; Kempmann [58], Biancardi [9] qui, opérant sur l'homme par injection simultanée de 500 cc. de sérum physiologique par voie intra-veineuse et de théophylline par voie sous-cutanée à des sujets en bonne santé à jeun, constate lui aussi une augmentation de l'excrétion du chlore. Bliss, Richard et Morrisson [10] qui, opérant sur le rat, concluent également à un accroissement considérable de l'élimination des chlorures.

Fulton, Van Auken, Parsons et Davenport [35] font la même constatation sur le chien.

De plus, Polland [85] signale que la théophylline augmente l'excrétion de l'urée, A. Bolliger [13] qu'elle diminue l'excrétion urinaire des phosphates chez le chien, H. Berglund et A.-R. Frisk [7], ainsi que Bliss et ses collaborateurs [10] qu'elle augmente l'excrétion d'acide urique, augmentation qui ne peut provenir entièrement, selon ces derniers, de l'élimination des dérivés xanthiques.

Mais cette question a surtout été étudiée de façon extrêmement précise par Blumgart, Gilligan, Lévy, Brown et Volk [11] qui, opérant sur l'homme — sur des sujets normaux — ont constaté :

— une augmentation de l'élimination de l'eau et des ions Na, Cl, K et Ca, **mais pas de changement** significatif, contrairement à Polland et à Bolliger, dans le métabolisme des phosphates, des sulfates, de l'ammoniaque, ni de l'azote total. D'autre part, cette diurèse représente, d'après Blumgart, une perte prédominante en liquides extra-cellulaires,

l'eau et les sels ainsi éliminés reviennent rapidement à leur taux normal par une rétention compensatrice qui débute immédiatement après la cessation de la diurèse.

D) MECANISME DE LA DIURESE PAR LA THEOPHYLLINE

Quel peut être le mécanisme de cette action diurétique ?

On sait que c'est là un problème très complexe, et qu'en dehors du mécanisme de la filtration rénale proprement dite, différents facteurs peuvent entrer en ligne de compte pour régler la balance des échanges hydriques de l'organisme : nous allons passer successivement en revue les facteurs rénaux et extra-rénaux qui conditionnent la diurèse et voir si nous pouvons établir quels sont ceux qui sont influencés par la théophylline.

1). - FACTEURS RENAUX.

ACTION CELLULAIRE DIRECTE.

Lemesié [66], travaillant sur le rein isolé de lapin, constate que, après injection dans l'artère rénale d'un colorant (rouge neutre) en solution dans du sérum physiologique, l'élimination de ce colorant par l'uretère passe du simple au double après addition à la solution de théophylline-éthylènediamine. Il en conclut que la diurèse du rein isolé augmente de 100 % sous l'influence de cette purine.

Gremels [39], opérant sur la préparation cœur-poumon-rein selon Starling, a constaté, lui aussi, une action diurétique directe sur le rein de chien en survie.

Schmitz [93], dont les expériences ont été confirmées par celles de Hiratsuka [52], a montré ultérieurement que la théophylline, comme les autres dérivés puriques, augmente l'ultra-filtration glomérulaire sans modifier la résorption tubulaire.

H. Berglund et B. Sundh [8] ont observé, eux aussi, une augmentation de la filtration glomérulaire dans la majorité des cas.

J. Berenzou [6] note une augmentation de la filtration glomérulaire et une diminution de la résorption tubulaire.

Brühl [16] a constaté, en outre, une augmentation du nombre des glomérules en activité, donc de la surface filtrante glomérulaire.

Par contre, Blumgart et ses collaborateurs, dans un travail que nous avons déjà cité, n'ont pas observé de modification du taux de la filtration glomérulaire, déterminée selon la méthode de Rehberg, sous l'action de la théophylline, mais une diminution du pourcentage de la réabsorption de l'eau et des chlorures par les tubuli.

ACTION VASCULAIRE RÉNALE.

Personnellement, nous n'avons observé aucune variation importante du volume du rein, quelquefois une très légère diminution du volume traduisant une vaso-constriction rénale faible ; celle-ci n'est que passagère et suit immédiatement l'injection de théophylline, phénomène comparable à celui que l'on observe avec la caféine.

Cette constatation est en contradiction avec les travaux de Philips et Bradford [84] sur la théophylline-éthylène diamine, de Gremels [39] sur la théophylline, ainsi que de Fowler et ses collaborateurs [30]. Mais nous retrouvons ici un phénomène observé par plusieurs auteurs japonais : Ozaki [83] d'une part, Tamura et ses collaborateurs [99] d'autre part, pour la caféine.

L'action diurétique n'est donc pas nécessairement liée à une vaso-dilatation rénale.

On retrouve, du reste, cette opinion dans l'article de M. Tiffeneau [102] : celui-ci cite Brings et Molitor [15]. Ces auteurs qui ont étudié, chez le chien, anesthésié ou non, l'action de différentes substances sur le volume oncométrique du rein parallèlement à la sécrétion urinaire, n'ont pu constater aucun rapport entre la vaso-dilatation rénale et l'accroissement de la diurèse. Ils ont cependant observé une

vaso-dilatation passagère au début de la diurèse par les dérivés puriques : nous n'avons rien constaté de semblable, comme nous venons de le dire, pour la théophylline.

2). - FACTEURS EXTRA-RENAUX.

a) ACTION CARDIAQUE :

L'action toni-cardiaque de la théophylline, que nous avons étudiée précédemment, peut être considérée comme l'un des facteurs secondaires d'augmentation de la diurèse, par l'accélération de la circulation sanguine qui en résulte, facilitée du reste par la légère vaso-dilatation générale qui se produit également, comme nous l'avons vu.

b) ACTION SUR L'HYDRÉMIE ET LA TENSION COLLOÏDO-OSMOTIQUE :

Il n'est pas établi de façon certaine que la dilution du sang ou hydrémie entraîne automatiquement la diurèse ; il semble bien que le parallélisme entre l'hydrémie et l'accroissement de la diurèse n'est pas aussi constant qu'on le croyait autrefois. Nous trouvons cette opinion sous la plume de Govaerts [38], ainsi que de M. Tiffeneau [102] qui relate les travaux de différents auteurs sur ce sujet.

Quoi qu'il en soit, il était cependant intéressant de savoir si la diurèse par la théophylline est précédée d'une hydrémie ou lui est concomitante. Les expériences faites sont assez contradictoires : Nonnenbruch [80], étudiant les variations du nombre des globules rouges, de la teneur du sérum en chlorure, ainsi que du taux des albumines sériques, après injection sous-cutanée ou intra-musculaire de théophylline-éthylène-diamine, de théophylline-acétate de sodium ou de théophylline seule, conclut que cette injection entraîne tout d'abord un passage de l'eau dans les tissus, puis un appel d'eau dans le sang.

J. Bauer et B. Aschner [5] pensent, contrairement à Nonnenbruch, que la détermination de l'albumine du sérum est

une indication plus précise pour évaluer la concentration du plasma que la numération globulaire, et constatent une hydrémie notable après théophylline ou l'un de ses dérivés. Mais J. Bauer et B. Aschner concluent de leur travail qu'aucun parallèle n'existe entre les effets diurétiques et les quantités d'eau déplacées entre sang et tissus ; cependant, selon eux, bien que l'on ne puisse pas établir de relation de cause à effet entre l'hydrémie et la diurèse, la concentration du sang serait due à la diurèse.

Möller [75] affirme également une augmentation du passage de l'eau des tissus dans le sang, après théophylline, même si, en l'absence d'apport extérieur en eau, cette hydrémie n'est pas suivie de diurèse. Biancardi [9], expérimentant sur l'homme, conclut de même à une dilution du sang sous l'action de la théophylline.

Par contre, Kimura Toshita [59] constate une concentration du sang, après injection de théophylline, une augmentation du nombre des hématies et de la teneur en hémoglobine, ainsi qu'une augmentation des albumines sériques. Il n'en tire aucune conclusion en ce qui concerne le mécanisme de la diurèse.

Neuschloss [78] trouve, lui aussi, que les diurétiques du groupe des purines produisent une concentration du sang.

On voit, par ce rapide exposé, que les auteurs sont loin d'être d'accord sur la question : pour notre part, nous avons mesuré le volume globulaire et le volume plasmatique, au cours de l'étude des variations de la chlorémie, que nous avons exposée dans un chapitre précédent, et avons constaté, dans la majorité des cas, après injection de théophylline chez le lapin, un accroissement assez important du volume plasmatique, notamment pour les faibles doses de théophylline dont l'injection n'a entraîné que celle d'une quantité négligeable de sérum physiologique comme solvant : ceci paraît donc en faveur d'une augmentation de l'hydrémie.

Un autre point qui a fait également l'objet des recherches de plusieurs auteurs est celui de la tension colloïdo-osmo-

tique et de la viscosité du plasma circulant : Neuchloss [77] observe avec les corps puriques, une diminution de la pression osmotique des albumines du plasma, ainsi que de la viscosité du sérum.

C. Oehme [81] observe, par contre, une élévation de la viscosité du sérum, par la caféine et la théophylline.

P. Meyer [72], travaillant sur la théophylline-éthylènediamine, constate une augmentation de la pression osmotique des colloïdes du sérum, après injection intra-veineuse de purine : il en conclut à une action extra-rénale de ce corps, consistant en une augmentation de la quantité d'eau fixée dans le sang par l'afflux des albumines dans le courant sanguin. On voit que, là encore, les auteurs ne sont pas d'accord sur le sens de la modification que produit la théophylline.

Mais Ellinger [26] qui observe, lui aussi, sous l'action de l'aminophylline, une modification de la tension osmotique des colloïdes du plasma, souligne qu'il est indifférent, à son avis, pour expliquer l'élimination aqueuse, qu'il y ait augmentation ou diminution de la tension osmotique.

Il faut seulement qu'il y ait dénivellation nette entre tension osmotique du sang et des tissus ; l'organisme cherche alors à compenser ce déséquilibre tensionnel ; il en résulte que de l'eau doit être mobilisée et c'est une partie de cette eau qui est éliminée par les reins.

Ellinger fait de cette modification de la tension colloïdo-osmotique le seul mécanisme de l'action diurétique de la théophylline-éthylènediamine.

c) ACTION SUR LE TAUX DES IONS DANS LE SANG.

Certains auteurs, tel Curtis [21-22-23], voudraient faire du passage des ions et plus exactement du passage des chlorures tissulaires dans le sang, l'élément déterminant de la diurèse par les purines. D'après Ascher et Buechler [1], il suffit même de variations insignifiantes de la teneur du plasma en électrolytes pour provoquer la diurèse.

Aussi, plusieurs auteurs se sont-ils attachés à rechercher les variations de la teneur du sang, notamment en ions chlore, après administration de théophylline, d'autant plus que, comme nous l'avons vu, la diurèse par cette purine augmente considérablement l'élimination urinaire de cet élément.

Là encore, on enregistre des résultats assez contradictoires.

Nous les avons passés en revue dans un chapitre précédent, lorsque nous avons nous-même étudié les variations de la réserve alcaline et du rapport chloré érythro-plasmatique chez le lapin ; aussi, nous ne ferons que résumer brièvement ici les conclusions des différents auteurs :

Alors que pour les uns : J. Bauer et B. Aschner [5], Möller [75] et Curtis [21-22-23], la théophylline produit une augmentation du taux du *Cl* du plasma ou du sérum, Fulton et ses collaborateurs [35], ainsi que Kimura Toshita [59] et K.-A. Winter [107], trouvent une diminution de la chlorémie, enfin Nonnenbruch [80], Hansen, Fosdick et Dragstedt [41], Biancardi [9], Blumgart et ses collaborateurs [11] ne constatent aucune variation appréciable du taux des chlorures du sang après théophylline ou aminophylline.

Les variations de la chlorémie chez le lapin ne nous ont pas paru à nous-même d'une netteté et d'une constance suffisantes pour en tirer des conclusions précises concernant le mécanisme d'action de la théophylline : du reste, nous avons exposé les raisons qui nous ont paru pouvoir expliquer l'inconstance des résultats obtenus.

d) ACTION SUR LES RÉGULATIONS D'ORIGINE HORMONALE.

On sait qu'il existe dans le sang un principe anti-diurétique d'origine post-hypophysaire (pituitrine).

On peut se demander si les diurétiques n'agissent pas, du moins partiellement, soit par une inhibition de la sécrétion de ce principe anti-diurétique, soit par une inhibition de son action.

Il résulte d'expériences de Molitor et Pick [74] que, si la caféine et la théobromine sont sans influence sur l'action de la pituitrine, la théophylline a, dans quelques cas, montré une action antagoniste manifeste.

e) ACTION SUR L'ACTIVITÉ DU MÉTABOLISME.

J. Melka [70], après Means, du Bois et Löhr, a étudié chez l'homme, le chien et le lapin, l'influence des trois purines : caféine, théobromine et théophylline sur le métabolisme, et a observé une augmentation du métabolisme basal, qui atteint son maximum deux heures après l'absorption de ces substances, et est supérieur, après théophylline ou caféine, à ce qu'elle est après théobromine ; l'auteur indique une augmentation de 12 à 13 % chez le lapin, après administration de 0,07 gr. d'acétate de soude et de théobrominè.

Cet accroissement du métabolisme, en augmentant la masse d'eau circulante ainsi que certains produits du métabolisme tels que l'urée, peut être considérée comme un facteur favorisant la diurèse : elle peut aussi avoir pour conséquence une modification de l'équilibre acide-base : l'abaissement de la réserve alcaline que nous avons constaté dans la grande majorité de nos expériences et relaté précédemment, peut ainsi provenir à la fois de l'action générale de la théophylline sur le métabolisme et de son action excitante directe sur le centre respiratoire, que nous avons également étudiée.

Or, toute acidose produit une déshydratation, comme l'ont établi Borack [14] et C. Oehme [81], on peut donc voir là encore un facteur secondaire de l'action diurétique de la théophylline.

f) ACTION SUR LE CENTRE DE LA DIURÈSE.

Certains auteurs ont noté l'existence, dans l'hypothalamus, d'un centre dont l'excitation provoque une polyurie intense ; il n'est pas interdit de penser à une excitation directe de ce centre par la théophylline, qui, comme on l'a

vu, excite le système nerveux central ; citons à ce sujet la curieuse expérience de H. Zwyer [110] qui a étudié l'action diurétique de la théophylline-éthylènediamine successivement sur des lapins mâles avant et après castration : dans ce dernier cas, la purine est moins active : l'auteur en conclut que la diminution de l'excitabilité du système nerveux central, résultant de la castration, peut expliquer la diminution de l'action diurétique.

Citons encore à ce sujet les expériences de G.-N. Kasil [57 bis] qui, étudiant les modifications déterminées par la purine sur la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, observe que des convulsions apparaissent parfois après injections de caféine ou de théophylline et proviennent de l'action de ces substances elles-mêmes sur les centres encéphaliques : en effet, l'injection intra-ventriculaire de théophylline produit immédiatement l'apparition de convulsions.

En résumé, sans méconnaître toute l'importance de l'action rénale directe de la théophylline, on peut logiquement, pour expliquer son action diurétique, faire intervenir plusieurs facteurs extra-rénaux secondaires :

- action toni-cardiaque, qui produit une accélération de la circulation sanguine par augmentation du débit systolique ;

- augmentation possible quoique controversée de l'hydrémie et modification de la tension colloïdo-osmotique et de la viscosité du sérum ;

- augmentation du métabolisme et abaissement de la réserve alcaline, favorisant la déshydratation ;

- action antagoniste de celle du principe anti-diurétique post-hypophysaire ;

- action excitante directe sur le centre de la diurèse participant de son action excitante générale sur le système nerveux central ;

- quant à l'action sur le déplacement de électrolytes entre sang et tissus, dont certains font le facteur principal de la

diurèse par la théophylline, elle est loin d'être prouvée de façon péremptoire, les travaux sur ce sujet étant extrêmement contradictoires.

On voit par là que la théophylline a une action comparable, ici encore, à la caféine, laquelle fait également intervenir tous les mécanismes susceptibles de produire une augmentation de la diurèse.

Mais nous tenons à rappeler les phases d'anurie que nous avons observées avec des doses un peu élevées de théophylline, que l'on peut expliquer avec Teploff par une action irritante sur l'épithélium des capillaires glomérulaires et qui varie beaucoup suivant la susceptibilité individuelle de l'animal en expérience : peut-être faut-il voir là une des causes des incidents signalés au cours de l'emploi de la théophylline en thérapeutique.

CONCLUSION

Cette étude de la théophylline nous a permis de faire les constatations suivantes :

Les symptômes que l'on observe au cours de l'intoxication par cette purine montrent qu'elle exerce sur le système nerveux central une action excitante, qui paraît permettre son emploi comme antidote des barbituriques. Il s'y joint une action excitante portée directement sur la fibre striée.

La théophylline constitue un analeptique respiratoire puissant, qui combat efficacement l'action dépressive de certains hypnotiques et des analgésiques comme la morphine sur le centre respiratoire bulbaire.

Sur le cœur, elle produit, déjà à doses très faibles, une accélération du rythme et une augmentation de l'amplitude des contractions auriculaires et ventriculaires.

Pour des doses plus élevées, une légère vaso-dilatation accompagne l'effet cardiaque.

Elle semble agir sur le myocarde par excitation à la fois des ganglions sympathiques, des centres autonomes du cœur et de la fibre myocardique.

La théophylline inhibe enfin l'hypertension que donne l'adrénaline, sans jamais toutefois l'inverser.

Elle élève le sucre sanguin ; cette hyperglycémie, fortement diminuée ou même supprimée par la spartéine, est vraisemblablement d'origine centrale.

Elle produit assez régulièrement une diminution de la réserve alcaline, probablement en relation avec l'excitation du centre respiratoire.

Quant aux variations qu'elle fait subir à la chlorémie, elles sont inconstantes, l'irrégularité des résultats obtenus peut

s'expliquer par l'intervention des actions sur la respiration et sur la diurèse.

Sur la chronaxie, tant du muscle strié que du muscle lisse, elle a une action biphasique très nette : elle l'abaisse d'abord pour l'élever ensuite.

Diurétique puissant, même à doses faibles, elle peut, pour des doses fortes, produire des phases d'anurie passagère. Son action diurétique semble être très complexe et mettre en jeu tous les mécanismes que l'organisme peut faire intervenir.

Dans l'ensemble, à quelques différences près, la théophylline possède donc, à un degré supérieur, les propriétés de la caféine, jointes aux propriétés diurétiques de la théobromine.

Ceci concorde avec le fait que c'est la substitution sur l'azote 1 qui confère aux composés à noyau purique leur solubilité ainsi que leur action cardiaque et excitante générale.

C'est donc à tort, à notre avis, que l'on rapproche, dans certains ouvrages, la théophylline de la théobromine plus que de la caféine.

Il serait plus juste de dire qu'elle réunit, exaltées, les propriétés de ces deux corps et qu'elle est, de ce fait, la plus active des trois purines utilisées en thérapeutique.

VU : *Le Doyen de la Faculté de Pharmacie de Paris,*
DAMIENS.

VU : *Le Président de Thèse,*
FABRE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
chargé des fonctions de Recteur
de l'Académie de Paris,
MAURAIN.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ASHER et BUECHLER — *Biochem. Zeitschr.*, 1931, 234, 441-461 (d'après Tiffeneau M. [102]).
- [2] BACKMAN (L.). — De l'action de quelques dérivés de la xanthine sur le système nerveux autonome. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1924, 90, 125.)
- [3] BARDIER (E.), DUCHEIN (P.) et STILLMUNKÈS (A.). — Recherches sur la glycosurie caféinique et sympathique. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1922, 86, 4 et 6.)
- [4] BAUDOUIN (A.) et LEWIN (J.). — Une nouvelle méthode de dosage de petites quantités de sucre: application au sang et aux autres humeurs de l'organisme. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1927, 9, 280.)
- [5] BAUER (J.) et ASCHNER (B.). — Des processus d'échanges entre sang et tissus. Influence des diurétiques. (*Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1922, 138, 270.)
- [6] BERENZOU (J.). — L'influence des diurétiques et du chlorure de sodium sur la filtration et l'absorption rétrograde dans les reins. (*C. R. Soc. Biol.* [Lwow], 1936, 121, 1.553.)
- [7] BERGLUND (H.) et FRISK (A.-R.). — Elimination de l'acide urique chez l'homme. (*Acta Med. Scand.*, 1935, 86, 233.)
- [8] BERGLUND (H.) et SUNDE (B.). — Les effets du salyrgan, de la théophylline et de la caféine sur la diurèse, la filtration glomérulaire et la protéinurie. (*Acta Med. Scand.*, 1935, 86, 216.)
- [9] BIANCARDI. — Action de la théophylline, de la thyroxine et de l'insuline sur la diurèse par injection intraveineuse de chlorure de sodium isotonique. (*Fisiol. e Med.*, 1933, 4, 133.)
- [10] BLISS, RICHARD (A.) et MORRISON (R.-W.). — De l'action comparée de certaines xanthines sur la diurèse. (*Journ. Lab. a Clin. Med.*, 1933, 19, 248.)
- [11] BLUMGART (H.-L.), GILLIGAN (D.-R.), LÉVY (C.-R.), BROWN (M.-G.) et VOLK (M.-C.). — L'action des diurétiques chez les sujets normaux. (*Arch. of Intern. Med.*, 1934, 54, n° 1.)

- [12] BOCK et ERHARD (H.). — Actions vasculaires de la strophantine, de la théocine et de la caféine. Recherches sur les extrémités en survie et sur les poumons en survie. (*Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.*, 1932, 166, 634.)
- [13] BOLLIGER (A.). — Influence des diurétiques puriques sur les phosphates inorganiques du sang et de l'urine. (*Journ. Biol. Chem.*, 1928, 76, 797.)
- [14] BORAK (J.). — *Biochem. Zeitschr.*, 1923, 135, 180 (d'après Govaerts P. [38].)
- [15] BRINGS et MOLITOR. — *Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.*, 1931, 159, 710 (d'après Tiffeneau M. [102]).
- [16] BRUHL. — *Pflug. Arch. Phys.*, 1928, 220, 380 (d'après Tiffeneau M. [102]).
- [17] CHABANIER, GUILLAUMIN, LAUDAT, LÉVY (M.), PAGET et VAILLE. — A propos du chlore sanguin. (*Bull. Soc. Chim. Bio.*, 1937, 19, 800.)
- [18] CHABANIER et LOBO-ONELL. — Exploration fonctionnelle des reins. (Masson et C^{ie}, éditeurs, Paris, 1930, 513.)
- [19] CHARLIER (R.). — Contribution à l'étude des propriétés tonico-cardiaques de la caféine, de la théobromine et de la théophylline. (*Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1939, 62, 370.)
- [20] CHARON. — Contribution à l'étude de l'action des analeptiques respiratoires sur la réserve alcaline. Action de la dériphylline et de ses constituants. (*Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1939, 63, 120.)
- [21] CURTIS (G.). — Le mécanisme d'action des diurétiques spécifiques : contribution à l'étude de l'excrétion urinaire. (*Biochem. Zeitschr.*, 1925, 163, 109.)
- [22] CURTIS (G.). — Le mode d'action des diurétiques spécifiques. (*Klin. Wochenschr.*, 1925, 4, 824.)
- [23] CURTIS (G.). — *Biochem. Zeitschr.*, 1927, 186, 95 (d'après Tiffeneau M. [102].)
- [24] DAUTREBANDE (L.), PHILIPPOT (E.), NOGARÈDE (F.) et CHARLIER (R.). — Travaux pratiques et démonstrations de pharmacodynamie. (Faculté de Médecine, Université de Liège, Masson et C^{ie}, éditeurs, Paris, 1938, 72.)
- [25] DESCHAMPS (P.-N.). — L'aminophylline. (*Presse Médicale*, 1938, 12, 212.)
- [26] ELLINGER. — *Munch. Med. Woch.*, 1925, 2 (d'après Joly F. [55]).
- [27] FABRE (R.). — Leçons de Toxicologie. I. Généralités sur les poisons. (Hermann et C^{ie}, éditeurs, Paris, 1935, 74.)

- [28] FACQUET (J.). — La dyspnée de Cheyne-Stokes des cardiaques et son traitement par la théophylline. (*Revue Médicale Française*, 1938, 1, 43.)
- [29] FISHER (I.), GUGGENHEIMER (H.) et MÜLLER (E.-A.). — Action de la théophylline et de la strophantine sur l'irrigation des coronaires et sur le tonus du cœur, d'après les recherches sur la préparation cœur-poumon selon Starling. (*Deutsch. Med. Woch.*, 1928, 54, 1.584.)
- [30] FOWLER (W.-M.), HUREWITZ (H.-M.) et SMITH (F.-M.). — Effet de la théophylline-éthylènediamine sur l'infarctus du myocarde produit expérimentalement chez le chien. (*Arch. of Int. Med.*, 1935, 56, 1.262, d'après Joly F. [55]).
- [31] FRÉDÉRICQ (H.) et BACQ (Z.-M.). — Action des dérivés xanthiques sur les systèmes nerveux autonomes. (*Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1938, 60, 423.)
- [32] FRÉDÉRICQ (H.) et MÉLON (L.). — Les dérivés xanthiques, poisons paralysants du sympathique. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1922, 86, 506 et 963.)
- [33] FUJII IJURO. — Hyperglycémie par la diurétine chez le chat. (*Tohoku J. Exp. Med.*, 1930, 15, 285.)
- [34] FULLER. — Contribution à l'étude de la thérapeutique cardio-rénale : la théophylline-éthylènediamine. (*Thèse Doctorat en Médecine Université*. Editions la Médicale, Paris, 1937.)
- [35] FULTON (M.-N.), VAN AUKEN (H.-A.), PARSONS (R.-J.) et DAVENPORT (L.-F.). — Action comparée de plusieurs diurétiques chez le chien particulièrement quant à l'excrétion urinaire des chlorures et de l'urée. (*Journ. Pharm. Exp. Thérap.*, 1934, 50, 223.)
- [36] GIORDANO (G.-B.). — Action de la théophylline sur le comportement de la glycémie chez le lapin accoutumé à la morphine. (*Arch. Ital. Sc. Farmacol.*, 1934, 3, 347.)
- [37] GOTTSEGEN (G.). — Influence des diurétiques sur la réserve alcaline du sang. (*Wiener Klin. Wochenschr.*, 1935, 48, 1.116.)
- [38] GOVAERTS (P.). — Le fonctionnement du rein malade. (Masson et C^{ie}, éditeurs, Paris, 1936.)
- [39] GREMELS (H.). — Action de quelques diurétiques sur la préparation cœur-poumon-rein de Starling. (*Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.*, 1928, 130, 61.)
- [40] GUGGENHEIMER (H.). — *Ther. Halbmonatsch.*, 1921, p. 566, et *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 1923, p. 1.007 (d'après Meyer H.-H. et Gottlieb R. [73]).
- [41] HANSEN (H.-L.), FOSDICK (L.-S.) et DRAGSTEDT (C.-A.). — Effets de certains diurétiques sur la concentration des chlorures du sang chez le chien. (*J. Pharm. Exp. Thérap.*, 1931, 41, 325.)
- [42] HAZARD (R.). — Spartéine et adrénaline. (*Premier Congrès Français de Thérapeutique*, Doin et C^{ie}, éditeurs, 1933, 240.)

- [43] HAZARD (R.). — Action de la spartéine sur l'excitabilité du sympathique. (*Journ. Pharm. et Chimie*, 1934, 8^e série, 19, 445.)
- [44] HAZARD (R.) et JEQUIER (R.). -- Contribution à l'étude de l'action de la théophylline sur la respiration. (*Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1938, 59, 295.)
- [45] HAZARD (R.) et JEQUIER (R.). — Action de la théophylline sur la chronaxie du muscle strié. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1940, 134, 570.)
- [46] HAZARD (R.) et JEQUIER (R.). — Action de la théophylline sur la chronaxie du pied d'escargot. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1940, 134, 572.)
- [47] HAZARD (R.) et JEQUIER (R.). — Action hyperglycémiante de la théophylline chez le lapin. Contribution à l'étude de son mécanisme. (*Journ. Pharm. et Chimie*, 1941, 9^e série, 1, 425.)
- [48] HAZARD (R.) et LARDÉ (R.). — Action de la spartéine sur la glycémie normale et l'hyperglycémie adrénalinique. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1933, 112, 550.)
- [49] HAZARD (R.) et VAILLE (Ch.). — Différenciation et classification au moyen de la spartéine, de quelques hyperglycémies provoquées chez le lapin. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1935, 118, 864.)
- [50] HEATCOTE (R.-S.). — Action de la caféine, de la théobromine et de la théophylline sur le cœur de mammifère et de batracien. (*Journ. of Pharm. Exp. Therap.*, 1920, 16, 327.)
- [51] HEIM DE BALSAC. — La théophylline-éthylènediamine (aminophylline) dans la pratique cardio-vasculaire. (*Paris Médical*, 1937, 48, 423.)
- [52] HIRATSUKA. — *Tohoku J. Exp. Med.*, 1937, 31, 153 (d'après Tiffeneau M. [102]).
- [53] IAGNOW (A.). — A propos de l'action de la théophylline-diéthanolamine sur la respiration et la pression artérielle. (*Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1940, 64, 203.)
- [54] IWAI (M.) et SASSA (K.). — Influence des dérivés de la purine sur la circulation coronaire. (*Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.*, 1923, 99, 215.)
- [55] JOLY (F.). — Etude pharmacodynamique et thérapeutique de la théophylline-éthylènediamine. (*Annales Médico-Chirurg.*, 1938, 3, 137.)
- [56] JUNKMANN (K.) et STROSS (W.). — La caféine paralyse-t-elle les terminaisons nerveuses sympathiques ? (*Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.*, 1926, 114, 288.)
- [57] JUSTIN-BESANÇON (L.). — Les sympatholytiques en thérapeutique générale. (*Paris-Médical*, 1936, 49, 415.)

- [57 bis] KASSIL (G.-N.). — L'action de quelques diurétiques de la série des purines sur la barrière hémato-encéphalique. (*Sborn. Trud. Inst. Fiziol. Narkomprosa*, 1934, 1, 100.)
- [58] KEMPMANN (W.). — Influence des électrolytes sur le métabolisme de l'eau. Diurèse et diurétiques. (*Zeit. Klin. Med.*, 1929, 111, 771.)
- [59] KIMURA TOSHITA. — Sur l'action de la théophylline sur le sang, les tissus et les liquides de phlyctènes. (*Okayama Igakkai Zasshi*, 1930, 42, 238.)
- [60] KOHN (R.). — Effet de la théocine et de la théobromine sur l'action vasculaire de l'adrénaline et du sympathol. (*Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.*, 1932, 167, 216.)
- [61] LAPICQUE (L.). — L'excitabilité en fonction du temps. La chronaxie, sa signification, sa mesure. (Les Presses Universitaires de France, Paris, 1926, p. 302.)
- [62] LAPICQUE (L.). — Théorie protoplasmique de certaines actions pharmacodynamiques sur le muscle, en relation avec la chronaxie. (*Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1930, 38, 209.)
- [63] LAPICQUE (M^{me} M.) et VAHL (F.). — Action de la caféine sur l'excitabilité musculaire et sur l'imbibition. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1931, 107, 481.)
- [64] LAUBRY (Ch.), SOULIÉ (P.) et LAUBRY (P.). — Action de la théophylline-éthylènediamine sur la circulation coronarienne. Etude physio-pathologique. (*Arch. Mal. Cœur et Vaisseaux*, 1937, 265.)
- [65] LAUNOY (L.). — Notions de pharmacodynamie. Leçons sur la toxicité. (Ballière, éditeur, Paris, 1935, 36 et 107.)
- [66] LEMESLÉ. — *Klinische Wochenschr.*, 1923, 31, et 1933, 30 (d'après Deschamps P.-N. [25] et Joly F. [55]).
- [67] LÉVENT (R.). — Théophylline (aminophylline). (*Gazette des Hôpitaux*, 1941, 45-46, 461.)
- [68] LIVON. — D'après les Remèdes Galéniques publiés par les laboratoires Dausse, p. 1.183.
- [69] MARAIS (O.-A.) et MICHAEL (J.-Me.). — La théophylline-éthylènediamine dans la respiration de Cheyne-Stokes. (*The Lancet*, 1937, 233, 437.)
- [70] MELKA (J.). — Influence de la caféine, de la théobromine et de la théophylline sur le métabolisme. (*Gazette Méd. de Bratislava*, 1926, 5.)
- [71] MERCIER (F.). — Etude pharmacodynamique de quelques homologues supérieurs de la théobromine. (*Thèse Doctorat en Médecine*, Paris, Amédée Legrand, éditeur, 1922.)
- [72] MEYER (P.). — Recherches sur la pression osmotique des colloïdes du sang. La diurèse par l'euphylline. (*Zeitsch. Klin. Med.*, 1931, 116, 687.)

- [73] MEYER (H.-H.) et GOTTLIEB (R.). — Die Experimentelle Pharmacologie als Grundlage der Arzneibehandlung. (Urban et Schwarzenberg, éditeurs, Berlin, Vienne, 1933.)
- [74] MOLITOR (H.) et PICK (E.). — Sur la connaissance de l'action de la pituitrine sur la diurèse. (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1924, 101, 169.)
- [75] MÖLLER (K.-O.). — Echanges liquidiens et chlorés entre le sang et les tissus après administration de théophylline. (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1927, 126, 143.) Action de la théophylline sur l'excrétion des chlorures et de l'eau. (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1927, 126, 180.)
- [76] MOREL (H.). — Contribution à l'étude clinique de la théophylline-éthylènediamine (aminophylline). (*Thèse Doctorat en Médecine, Toulouse, Baillière Editeur, 1937.*)
- [77] NEUSCHLOSS (S.-M.). — Recherches sur le mécanisme d'action des diurétiques. (*Zeitschr. f. ges. exp. Med.*, 1924, 41, 664.)
- [78] NEUSCHLOSS (S.-M.). — Sur le mécanisme de l'action diurétique des médicaments. (*Rev. As. Méd. arg.*, 1924, 37, 72.)
- [79] NISHI. — Sur le mécanisme réglant la glycémie. (*Arch. Path. Anat. u. Physiol.*, 1909, 61, 186.)
- [80] NONNENBRUCH (W.). — Recherches sur la concentration du sang. Influence des diurétiques de la série purique sur les échanges de substances entre le sang et les tissus. (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1921, 91, 332.)
- [81] OEHME (C.). — Teneur en chlorure de sodium de l'eau du corps, en rapport avec l'équilibre acide-base. — Contribution à l'étude de la chimie colloïdale de la diurèse par les corps puriques. (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1924, 102, 40.)
- [82] OSWALD (A.). — Chemische Konstitution und Pharmacologische Wirkung. (Borntraeger, éditeurs, Berlin, 1924.)
- [83] OZAKI, d'après ZUNZ (E.) [108].
- [84] PHILIPS et BRADFORD, d'après Deschamps (P.-N.) [25].
- [85] POLLAND (W.). — L'effet de quelques diurétiques sur le pouvoir excréteur de l'urée du rein. (*Amer. J. Physiol.*, 1927, 85, 141.)
- [86] POUCHET (G.). — Leçons de Pharmacodynamie et de matière médicale, quatrième et cinquième séries. (Doin, éditeurs, 1904, 1086.)
- [87] QUEVAUVILLER (A.). — Recherches sur l'excitabilité du nerf moteur au courant galvanique. (*Thèse pharmacien supérieur, Paris, Jouve éditeur, 1938, 78.*)
- [88] RÉGNIER (J.). — Méthodes de mesure de l'activité des anesthésiques locaux. (*Thèse doctorat en médecine, Paris, A. Brul-liard éditeur, 1929.*)

- [89] RÉGNIER (J.), LAMBIN (S.) et SZOLLOESI (E.). — De la détermination de la toxicité des substances médicamenteuses. (*Bull. Sc. Pharm.*, 1937, 44, 81.)
- [90] — Données générales sur la mesure, le calcul et l'expression du pouvoir toxique des substances médicamenteuses. (*Journ. de Physiol. et Path. gén.*, 1937, 35, 329, 709 et 950.)
- [91] RIESEN (W.). — L'échange d'électrolytes entre les tissus et le sang sous l'influence des diurétiques spécifiques. Contribution à l'étude de la diurèse. (*Biochem. Zeitschr.*, 1930, 226, 441.)
- [92] SAHLSTRÖM (N.). — Etude de quelques dérivés xanthiques sur les nerfs et la musculature vasculaire de la grenouille. (*C.R. Soc. de Biol.*, 1924, 90, 131.)
- [93] SCHMITZ. — *Journal of Clin. Invest.*, 1932, 11, 1075, d'après Tiffeneau (M.) [102].
- [94] SENGU HARUYOSHI. — Etude comparative de l'hyperglycémie causée par la caféine, la théobromine et la théocine. (*Journ. of Oriental Med.*, 1924, 2, 109.)
- [95] SMITH (F.-M.), MILLER (G.-H.) et GRABER (V.-C.). — L'action de la caféine-benzoate de soude, théobromine-salicylate de soude, théophylline et euphylline sur la circulation coronaire, et leur action cardiaque chez le lapin. (*Journ. of Clin. Invest.*, 1925, 2, 157.)
- [96] SOLLMANN (T.). — A Manuel of Pharmacology. (3^e édition, Saunders Compagny, éditeurs, Philadelphie et Londres, 1928.)
- [97] SOLLMANN (T.) et HANZLIK (P.). — An Introduction to Experimental Pharmacology. (Saunders Compagny, éditeurs, Philadelphie et Londres, 1928.)
- [98] STENSTRÖM. — Sur l'hyperglycémie caféinique. (*Biochem. Zeitschr.*, 1913, 49, 225.)
- [99] TAMURA (K.), WATANAK (S.), SHAH (Y.-T.), KOMATSUBARA (S.) et KIHARA (G.). — *Proc. Imp. Japan Ac.*, 1926, 2, 434, d'après Zunz (E.) [108].
- [100] TAKAKUSU. — Contribution à la physiologie des glandes : 52^e mémoire. Recherches sur les variations d'origine centrale de la teneur du sang en sucre et sur l'influence de la sécrétion interne des ovaires sur cette réaction. (*Biochem. Zeitschr.*, 1922, 128, 1.)
- [101] TEPLOFF. — La diurèse par les purines à la lumière des colorants vitaux du carmin. (*Zeitschr. exp. Med.*, 1929, 69, 159.)
- [102] TIFFENEAU (M.). — La Pharmacologie en 1939. Diurèse et diurétiques. Série purique. (*Paris Médical*, 1939, 38-39, 190.)
- [103] VAILLE (CH.). — Contribution à l'étude des hyperglycémies médicamenteuses ou toxiques. (*Thèse Doctorat Pharmacie*, Paris, Davy éditeur, 1937.)

- [104] VAILLE (CH.) et HAUTEVILLE (P.). — Dosage du chlore sanguin. (*Journ. Pharm. et Chimie*, 1935, 22, 61.)
- [105] VAN HEERSWYNGHELS (J.). — A propos de l'action analeptique respiratoire de l'association théophylline-éthylènediamine. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1937, 124, 285 ; *Arch. int. Pharm. et Ther.*, 1937, 56, 283.)
- [106] VOGL (A.). — Sur le mécanisme de la dyspnée centrale. (*Wien. Klin. Wochenschr.*, 1927, 105 ; *Klin. Wochenschr.*, 1930, 17, 783 ; *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1930, 43, 188.)
- [107] WINTER (K.-A.). — Action des diurétiques sur le chlore des organes du rat. (*Med. Klin.*, 1934, 30, 1727.)
- [108] ZUNZ (E.). — Eléments de pharmacodynamie générale. (Masson et C^{ie}, éditeurs, 1930.) — Eléments de pharmacodynamie spéciale. (Masson et C^{ie}, éditeurs, 1932.)
- [109] ZUNZ (E.) et CRACIUNESCU (E.). — Recherches sur l'action de divers analeptiques respiratoires sur la réserve alcaline chez le lapin. (*Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1938, 58, 213.)
- [110] ZWYER (H.). — Recherches poursuivies sur l'action chimique des diurétiques spécifiques et sur l'influence des organes sexuels sur le mode d'action de ces corps. (*Biochem. Zeitschr.*, 1929, 216, 45.)

PROPOSITION DONNÉE PAR LA FACULTÉ

Etude toxicologique et pharmacodynamique
de la Solanine

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	7
PLAN DU TRAVAIL	9
CHAPITRE I. — Historique de l'étude pharmacodynamique de la théophylline et de son emploi en thérapeutique	11
CHAPITRE II. — Constitution chimique de la théophylline et des purines voisines. Propriétés physico-chimiques de la théophylline	13
CHAPITRE III. — Toxicité	15
Antidotisme de la théophylline vis-à-vis du gardénal..	28
CHAPITRE IV. — Action sur la respiration.....	33
CHAPITRE V. — Action sur le cœur et les vaisseaux.....	46
I) — Action sur la pression artérielle.....	46
II) — Action sur le cœur	55
CHAPITRE VI. — Action sur la glycémie	64
CHAPITRE VII. — Action sur la chlorémie et la réserve alcaline...	77
CHAPITRE VIII. — Action sur le muscle strié	85
CHAPITRE IX. — Action sur le muscle lisse	90
CHAPITRE X. — Action sur la diurèse	93
A) — Conditions expérimentales	93
B) — Résultats obtenus	95
C) — Caractères de la diurèse par la théophylline ...	99
D) — Mécanisme de la diurèse par la théophylline....	100
CONCLUSION	109
BIBLIOGRAPHIE	111

